

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS



ANNÉE 1963

N°

THÈSE

pour le DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madame PELLETIER née ROGER Josette

née le 20 Octobre 1934 à RABAT (Maroc)



Présentée et soutenue publiquement le



ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE 29 CAS DE MACROGLOBULINÉMIE



PRÉSIDENT DE THÈSE : Monsieur le Professeur LEMAIRE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame PELLETIER née ROGER Josette

Née le 20 Octobre 1934 à RABAT (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE 29 CAS DE MACROGLOBULINEMIE

Président de Thèse : Monsieur le Professeur LEMAIRE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE T., AUBIN A., BENARD H., BULLIARD H.,
CADENAT F., CHABROL E., CHAMPY C., DEBRE R., FEY B., GASTINEL
P., HALPHEN E., HAZARD R., HEUYER G., LANTUEJOUL P., LAROCHE
G., LEVY SOLAL E., LIAN C., MATHIEU P., MOCQUOT., MONDOR H.,
MONOD R., MOREAU R., MOULONGUET P., OLIVIER E., PASTEUR
VALLERY RADOT, PETIT DUTAILLIS D., QUENU J., RICHET C.,
SENEQUE J., STROHL A., TANON L.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE

2ème ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie
Anatomie pathologique
Anesthésiologie
Biochimie médicale

MM.
DELMAS A.
DELARUE J.
BAUMANN J.
JAYLE M.F.
SCHAPIRA G.

Biologie appliquée à l'Education physique et
aux Sports

CHAILLEY BERT P.
FAUVERT R.
BERNARD J.
GIROUD A.

Biologie Médicale

Cancérologie médicale et sociale

Embryologie

Histoire de la médecine et de la chirurgie
(Lariboisière)

Histologie

Hygiène et médecine préventive

Médecine du travail

Médecine légale

Microbiologie (bactériologie et virologie)

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale et comparée

Pathologie médicale

Pathologie respiratoire

Pathologie et thérapeutique générales

Pharmacologie

Physiologie

N.
VERNE J.
JOANNON P.
DESOILLE H.
PIEDELIEVRE R.
FASQUELLE R.
GALLIARD H.
HUGUIER J.
LAVIER G.
MERKLEN F. P.
MILLIEZ P.
TURIAF J.
BOUDIN G.
CHEYMOL J.
BINET L.
BARGENTON D.
LEPAGE F.
DOGNON A.
DJOURNO A.

Physiologie et pathologie obstétricale

Physique médicale

Radiologie médicale
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale
Thérapeutique

MM.
DESGREZ H.

N.
Conte M.

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie

DESGREZ P.
POLONOVSKI J.
BOURLIERE F.
TUCHMANN H.
DEPARIS M.
BRUMPT L.C.
LAURENCE G.
LEVY Melle J.
PARROT J.
KELLERSHOHN L.

Biologie médicale

Embryologie

Hygiène et médecine préventive

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) REDON H.
Clinique cardiologique (Broussais) MOUQUIN M.
Beaujon LORTAT JACOB J.L.

Cochin

Hôtel Dieu

Cliniques chirurgicales Pitié CORDIER G.

Saint Antoine

Salpêtrière

TENON

SICARD A.
OLIVIER Cl.

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)

FEVRE M.

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)

MERLE D'AUBIGNE R.

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)

GAUDARD d'ALLAINES F. de

Clinique de chirurgie pleuro pulmonaire (Laennec)

MATHEY J.

Clinique endocrinologique (Pitié)

DECOURT J.

Clinique de Génétique médicale (enfants malades)

LAMY M.

Clinique gynécologique (Broca)

FUNCK BRENTANO P.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)

DEGOS R.

Clinique des maladies des Enfants (Enfants malades)

CATHALA J.

Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)

MOLLARET P.

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)

DELAY J.

Clinique des maladies métaboliques Necker

HAMBURGER J.

Clinique des maladies du sang (Broussais)

MARCHAL G.

Clinique des maladies du système nerveux

(Salpêtrière)

CASTAIGNE P.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152014_0008

MM.

	Boucicaut	LENEGRE J.
	Broussais	SOULIE P.
	Cochin	JUSTIN BESANCON L.
Cliniques médicales	Cochin	BROUET G.
	Hôtel Dieu	BARIETY M.
	Lariboisière	SEZE S. de
	Pitié	DREYFUS G.
	Saint Antoine	Kourilsky R.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY C.
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES L. de
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)		DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID M.
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN R.
Cliniques obstétricales (Baudelocque) (Foch Suresnes)		LAGOMME M.
Clinique obstétricale et gynécologique Port Royal		MERGER R.
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)		VARANGOT J.
Clinique oto-rhino-laryngologique Lariboisière		RENARD G.
Clinique de pédiatrie et de puériculture Saint Vincent de Paul		AUBRY M.
Clinique de Pédiatrie sociale (Enfants malades)		LELONG M.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		MARIE J.
Clinique de neuro-psychiatrie infantile Salpêtrière		BERNARD E.
Clinique de thumetologie médicale et sociale Cochin		MICHAUX L.
Clinique stomatologique (Pitié)		COSTE F.
Clinique thérapeutique chirurgicale Vaugirard		DECHAUME M.
Clinique thérapeutique médicale (Saint Antoine)		ROUX M.
Clinique toxicologique		LEMAIRE A.
Clinique traumatologique		GAULTIER M.
Séméiologie médicale		PADOVANI P.
Séméiologie et clinique chirurgicales		DOMART A.
Clinique urologique Necker		POILLEUX F.
Hygiène et clinique de la première enfance Trousseau		COUVELAIRE R.
		TURPIN R.

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

BOUR H.
LHERMITTE F.
PEQUIGNOT H.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS

AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. CABROL C. GOUINAUD C. GILLOT C. OLIVIER G.
Anatomie pathologique	GAUTHIER VILLARS Melle P. prof. sans chaire ABELANET R. BUSSE F. CHONETTE G. GOUYGOU Ch m. conf. NEZELOFF Ch. ORCEL L. PAILLAS J.
Anesthésiologie	KERN E. VOURC'H G.
Bactériologie	BARBIER P. CHRISTOL D. LE MINOR L. TOURNIER P.
Biochimie médicale	DALIEU Et. m. Conf. BOURILLON R. CARTIER P. DREYFUS J. Cl. GONNARD P. HRUH J. JEROME H.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS F.
Carcinologie	BOIRON M. DEPOIX P. MATHE G. SELIGMANN M.
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE J. DUPERRAT B.

Electro-Radiologie

MM.
LEDOUX LEBARD G.

Hématologie

BESSIS M.
BILSKI-PASQUIER G.
DAUSSET J.
DUHAMEL G.

Histologie

COUJARD R. pr s. ch.
MAROIS M.
RACADOT J.

Hydrologie

BESANCON F.
CORNET A.

Hygiène

BOYER J. pr. s. ch.
BLANCHER G.
CORRE HURST Mme L.
SAPIN JALLOUSTRE H.

Maladies infectieuses

BASTIN R.
DUPONT V.

Médecine légale

DEROBERT L. pr. s. ch.
FOURNIER E.
GUENIOT M.
HADENGUE A.

Médecine du travail

ALBAHARY C.

Neuro-chirurgie

PERTUISET B.

Obstétrique

GRANJON A.
HERVET E.
LE LORIER G.
LEVY G.
MORIN P.
MUSSET R.
ROBEY M.
SENEZE J.
SUREAU C.
THOYER ROZAT J.

Ophthalmologie

BREGEAT P.
DUBOIS A.
SARAUX H.

Orthopédie

JUDET R.
MEARY R.
POSTEL M.
RAMADIER J.

Sto rhino laryngologie

MM.
DEBAIN J.
PIALOUX P.

Parasitologie

GOLVAN Y.
LAPIERRE J.

Pathologie chirurgicale

BARCAT J.
BINET J.P.
GAUCHOIX J.
GERPONNET G.
CHATELIN C.L.
DUBOST Ch.
DUBOST Cl.
FAUREL J.
FLABEAU F.
GARBAY M.
GARNIER H.
Cl. de GAUDARD d'ALLAINES
GERMAIN A.
LATASTE J.
LEVEQUE B.
LOYGUE J.
MERCADIER M.
NATALI J.
PELLERIN D.
PERROTIN J.
ROBERT H.
THOMERET G.

Pathologie exotique

SCHNEIDER J.

Pathologie expérimentale

BENHAMOU J.P.
BERTHAUX P.
BOIVIN P.
CROSNIER J.
HARTMANN L.
LOEPER J.
MAURICE J.
MIKOL Cl.
RICHEL G.

Pathologie médicale

AUSSANNAIRE M.
BOUVIER J.
BOUVRAIN Y.
BRICAIRE H.
BRISAUD H.
BROCARD H.
BUGE A.
CATINAT J.
CHRETIEN J.
COBLENTZ D.

Pathologie médicale

MM.
CONTAMIN F.
COURY C.
ETIENNE J.P.
FREZAL J.
FRITEL D.
HELNEQUET A.
HIMBERT J.
HOUSSET E.
LAROCHÉ Cl.
LESOBRE R.
MACREZ C.
MOREAU L.
NICK J.
ROYER P.
TOURNEUR R.
WOLFROMM R.

Pédiatrie puericulture

JOSEPH R.
LAFOURCADE J.
LEPERCQ G.
MANDE R.
MOZZICONACCI P.
PLONOVSKI C.
ROSSIER A.
VIALATTE J.

Pharmacologie

BLISSIER J.
LECHAT P.

Physiologie

BARRES G.
DEJOURS P.
DURAND J.
GIRARD m. conf.
HUGELIN A.
SCHERRER J.

Physique médicale

CHANTEUR J.
GOUGEROT L. m.conf.
pr. s. ch.
GREMY F. m. conf.
MILHAUD G.
PELLERIN P.
ROUCAYROL J.Cl.
TUBIANA M. m. conf.

Pneumo phtisiologie

KREIS B.
MEYER A.
RENAULT P.

Psychiatrie

PICHOT P.

MM.

Psychiatrie infantile

DENIKER P.
DUCHE D.
FLAVIGNY H.
LAPRESLE J.

Rhumatologie

DELBARRE F.

Stomatologie

CERNEA P.
CHAPUT Mme A. m. conf. agréé.
GRELLET M.

Thérapeutique

CHASSAGNE P.
LAMOTTE M.
MARCHE J.

Urologie

AUVERT J.
MOULONGUET A.
QUENU L.

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Anatomie

DEBEYRE J.

Clinique chirurgicale

ABOULKER P.
AMFLINE A.
pr. s. ch.
VERNE J.M.

Clinique médicale

PERRAULT M.
RAMBERT P.
THIEFFRY S.

Clinique obstétricale

GRASSET J.
MAYER M.

Clinique ophtalmologique

DESVIGNES P.
OFFRET G.

Clinique oto-rhino laryngologique

MADURO R.

Clinique pédiatrique et puériculture

LAPLANE R.

Clinique psychiatrique

BARUK H.

Clinique urologique

KUSS R.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie

Pathologie chirurgicale

MM.
HAUDUROY P.
pr. s. ch.
RUDLER J.
pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE

ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI E.
LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA J.

Secrétaire principal Melle CHAINTREUIL G.

Conservateur en Chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de
la Médecine M. le Docteur HAHN A.

Conservateur Melle DUMAITRE P.

Bibliothécaires

Mmes CONTET J.
FORGET F.
Melles LAURENT H.
LE NOIR G.
QUIEVREUX E.

A mes Parents

en témoignage de ma gratitude, pour leur
affection et leur dévouement.

A mon Mari,

A mes Enfants,

A mon Maître

Monsieur le Professeur E. ARON

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de TOURS

En remerciement de son enseignement
au cours de l'année passée dans son service,
et de ses conseils pour la rédaction de
cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. VARGUES

C'est grâce à l'apport de ses documents
que cette thèse a pu être élaborée.
Qu'il trouve ici le témoignage de ma
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. LEMAIRE

qui a bien voulu présider le jury de cette
thèse.
Qu'il en soit remercié.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine et du

Centre Hospitalier Universitaire de

TOURS

A mes camarades d'Internat.

INTRODUCTION

Notre travail s'appuie sur la documentation de nos Maîtres ARON et VARGUES qui ont pu colliger vingt neuf observations de macroglobulinémies. Certaines ont été déjà publiées, mais nous donnons ici in extenso l'histoire clinique et l'étude biologique complète des cas observés en Touraine. Les autres sont des Africains dont le Professeur VARGUES a étudié les sérums venant de DAKAR, MAJUNGA, TANANARIVE et ALGER.

Depuis 1944 date à laquelle Waldenström a décrit sa première observation complétée ensuite par l'apport de six nouveaux cas en 1948, le nombre des malades macroglobulinémiques qui ont fait l'objet d'une publication, peut s'évaluer à trois cents environ. Le diagnostic de macroglobulinémie ne peut être affirmé que par ultracentrifugation. Cet examen nécessite un matériel coûteux et des techniciens spécialisés d'où le peu de centres possédant un tel appareillage, ce qui explique la rareté des cas publiés. Cependant, la macroglobulinémie doit en réalité être plus fréquente, du fait de sa longue évolution, mais est rarement diagnostiquée car son syndrome clinique est peu spécifique et ses aspects très divers.

Nombreux sont les auteurs qui ont étudié la maladie du point de vue clinique, biologique et anatomo-pathologique : les mises au point sont donc abondantes et complètes. Notre intention est seulement d'analyser les observations que nous possédons et de poser certains problèmes sur les recherches des macroglobulinémies humaines.

Dans les Services du Professeur ARON, la fiche réticulo-endothéliale de Sandor et Vargues est appliquée systématiquement pour tous les malades. C'est un examen simple grâce auquel nous avons pu découvrir neuf cas de dysprotéïnémie de type macroglobulinémie : six sont des maladies de Waldenström et trois des macroglobulinémies symptomatiques.

OBSERVATION N° 1

CHIC. René né le 12/11/1900 en Indre & Loire exerce le métier de scieur.

SES ANTECEDENTS FAMILIAUX ET COLLATERAUX n'ont rien de notable.

Dans ses antécédents personnels, on ne relève qu'une coqueluche et des épisodes grippaux.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

En Juin 1958, le malade se plaint d'asthénie accompagnée d'anorexie et d'amaigrissement, et parfois d'épisodes fébriles à 38°. Le malade est alors hospitalisé pour un bilan général.

EXAMEN GENERAL.-

A son entrée, on est en présence d'un malade en mauvais état général (52 kg pour 1 m 63). Le visage est pâle et bouffi avec des varicosités sur les pommettes et le nez. On note un état subfébrile à 38°. Il avoue boire deux litres de vin par jour et accuse quelques signes d'éthylisme : pituites, tremblements, crampes dans les mollets.

A l'examen cardio-vasculaire les bruits du coeur sont normaux : la radioscopie et l'électrocardiogramme montrent une hypertrophie ventriculaire gauche avec surcharge. La tension artérielle est à 14-8. Les artères sont un peu dures. Il n'existe pas d'œdème, ni de troubles vaso-moteurs.

Les examens clinique et radiologique pulmonaires n'objectivent aucune anomalie.

En dehors de son anorexie, l'examen digestif est normal : examen buccal, palpation abdominale, toucher rectal, radio d'estomac, etc..

Au point de vue urinaire, la prostate n'est pas modifiée, les urines sont claires mais contiennent 0,30 g d'albumine. L'urée est à 0,15 g/l.

L'étude du système nerveux est normal ainsi que l'examen du fond d'oeil.

Au point de vue osseux, le malade ne se plaint d'aucune douleur.

A l'examen du système hématopoïétique on est frappé par la présence de nombreux ganglions durs, indolores, mobiles, de la grosseur d'une noisette, siégeant dans toutes les régions accessibles à la palpation (cervicales, sus-claviculaires, axillaires, inguinales). Il n'en existe pas de visibles dans le médiastin à la radiographie.

Le foie dépasse le rebord costal d'un travers de doigt, la rate n'est pas perceptible.

On s'oriente alors vers une hémopathie.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES donnent les résultats suivants :

- Numeration globulaire

Globules rouges :	3.610.000	Hémoglobine : 75 %
Globules blancs :	6.900	V.G. : 1,3
Polynucléaires neutrophiles	60	
Lymphocytes	38	
Monocytes	2	
Plaquettes	240.000	

Un ganglion inguinal est prélevé. Cliniquement, il montre une nette homogénéisation de ses formations lymphoïdes dans lesquelles on ne distingue pas de centres germinatifs. Le tissu cellulo-adipeux périganglionnaire est infiltré d'éléments lymphoïdes. Cependant, le hile, les travées conjunctivo-vasculaires radiaires et les sinus lymphatiques demeurent le plus souvent nettement visibles. Les éléments lymphoïdes ne présentent pas d'atypies cellulaires appréciables histologiquement.

Cet aspect histologique, conclut le Professeur Agrégé JOBARD, peut correspondre à un lymphosarcome lymphocytaire, soit à une leucémie lymphoïde chronique.

- le myelogramme.-

série rouge : érythroblastes basophiles : 5

- polychromatophiles 4 19 %

- acidophiles : 10

Série granulocytaire : myéloblastes : 3

promyélocytes : 7

myélocytes neutrophiles : 23

- eosinophiles : 4 73 %

matémélocytes : 11

polynucléaires neutrophiles : 23

- eosinophiles : 2

Série agranulocytaire : lymphocytes : 23

histiocytes : 1

plasmocytes : 2 27 %

cellules réticulaires : 1

CONCLUSION.- Légère hyperplasie lymphoïde, hypermégacaryocyto-
cytose. Eléments anormaux caractérisés par une taille exa-
gérée, des noyaux déchiquetés et multiples, des nucléoles
au stade myélocytique, des mitoses et amitoses fréquentes
(Docteur GUICHARD).

Ponction biopsique du foie.-

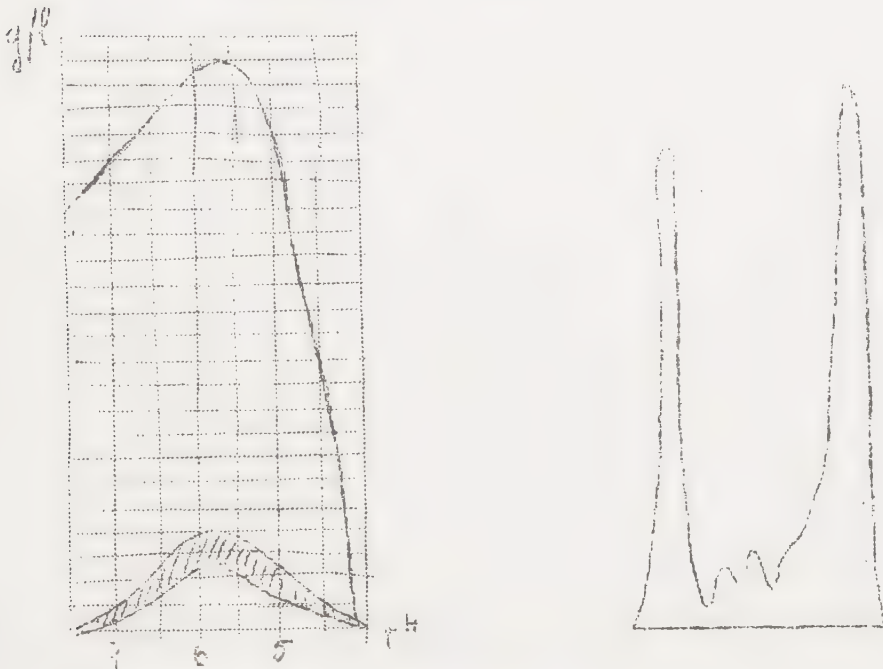
Les fragments de foie prélevés ne montrent pas de
modification de l'architecture hépatique, ni de lésions des
hépatocytes. Tous les espaces-ports sont le siège d'une
infiltration diffuse d'éléments lymphoplasmocytaires plus
ou moins atypiques :

Nous notons ici les principaux résultats des ana-
lyses du sang :

- le cholestérol total est à 1 g 40

- le fer sérique à 160 gamma
- la vitesse de sédimentation : 104 - 112 - 117
- les protéines totales sont à 75 g/l.
- l'électrophorèse sur papier montre une hypogammaglobulinémie à 54 % pour 35 % d'albumine
- le glucidogramme met également en évidence une tache très dense P.A.S. + au niveau des gammaglobulines

La fiche réticulo-endothéliale décèle une augmentation considérable des gammaeuglobulines à 24 g/l.



A l'immuno-électrophorèse on constate une précipitation dans la case départ sans grande modification des bêta-globulines : légère diminution des bêta 2 A globulines, légère diminution des gamma-globulines.

L'ultracentrifugation révèle un pic de macroglobuline de constance $S = 14,7$ de 15 % et d'un pic de constance $S = 21,8$ de 2 %.

Les constantes de l'hémostase sont les suivantes : le temps de saignement est de 6 mn 30 s, le temps de coagulation est de 12 mn. Le taux de prothrombine est à 100 %. La résistance capillaire éprouvée à l'angéiostéromètre est normale.

Le thromboélastogramme :



EVOLUTION.-

Après un traitement de 3 semaines par la corticothérapie, l'état général du malade s'améliore, mais l'anémie et les ganglions persistent. Au cours de son séjour, le malade fait un épisode de congestion pulmonaire avec température à 39° et une leucocytose avec polynucléose. Le malade, malgré cela, sort en bon état général relatif.

De septembre 1958 à septembre 1960 l'état général se maintient malgré des épisodes fébriles avec toux et expectoration. Cependant, au cours de cette période on constate l'apparition d'une albuminurie à 2 g 50.

En nombre 1960, devant un fort déclin de l'état général et l'existence d'importants oedèmes des membres inférieurs le malade est réhospitalisé.

L'examen montre de gros oedèmes remontant jusqu'à l'abdomen qui est augmenté de volume et présente une circulation collatérale sans ascite. On perçoit dans la région

périombilicale des masses mobiles non douloureuses, mates, à la percussion, qui après lavement baryte sont attribuées à des ganglions mésentériques. Les autres ganglions périphériques sont de la taille d'une noix à une mandarine. Le médiastin n'est pas élargi à la radiographie. Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal et la rate est palpable. L'anémie est augmentée : 2.520.000 hématies.

Les urines contiennent 1, 20 g d'albumine. L'urée est à 0,55 g.

La constante d'Ambard = 0,155 et la P.S.P. à 48 % soulignent l'insuffisance rénale.

L'électrophorèse des urines après concentration prouve que cette protéinurie est formée en grande partie de gammaglobulines. L'ultracentrifugation ne met pas en évidence la présence de macroglobuline dans les urines.

Une nouvelle électrophorèse confirme l'augmentation des gammaglobulines. Les protéines totales sont à 96 g/litre. La courbe de la fiche réticuloendothéliale est identique.

Le reste de l'examen physique est semblable au précédent.

Au cours de son séjour, le malade fait deux épisodes fébriles avec toux, expectorations et foyer de râles sous-crépitants à l'auscultation pulmonaire, accompagnés de leucocytose à 10.000 globules blancs avec polynucléose. Ces infections regressent rapidement avec les antibiotiques. Les radiographies pulmonaires ne montrent pas de modifica-

tions parenchymateuses.

On institue un traitement corticoïde (4 mg de Décadron) qui améliore l'état général : diminution de l'asthénie, reprise de l'appétit et diminution du volume des ganglions. Une transfusion est tentée mais elle provoque un choc avec oligurie, avec augmentation de l'urée à 1,75 g. On abandonne les transfusions.

Le malade sort du service avec un état général amélioré mais une anémie persistante à 2.100.000 globules rouges.

En novembre 1962 le malade fait un dernier séjour. C'est un malade très asthénique, pâle, gonflé d'oedème. L'examen physique est identique : adénomégalias hépatosplénomégalie. Il n'existe pas de phénomènes hémorragiques. Son insuffisance rénale est stationnaire : urée 1,75 g. L'anémie a progressé : 1.500.000 globules rouges, 15.000 globules blancs. Les troubles protéiques se sont accentués : protéines totales : 100 g/l avec 56 % de gammaglobulines. La fiche réticulo-endothéliale 27 g/l.

Après huit jours d'hospitalisation, le malade décède doucement.

OBSERVATION N° 2

MI. Jean 76 ans, ouvrier agricole, entre dans le service pour pleurésie.

ANTECEDENTS FAMILIAUX.- Rien à signaler

ANTECEDENTS PERSONNELS ET HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Rien de notable sauf une congestion pulmonaire bilatérale 5 mois auparavant qui lui a laissé une dyspnée, une asthonie et un gros amaigrissement.

Le 18 Juin 1960 il ressent un violent point de côté qui bloque sa respiration, accompagné d'hyperthermie. Son état nécessite son hospitalisation.

EXAMEN GENERAL LE 20/6/60.-

A son entrée, on est en présence d'un malade en très mauvais état général : il est cachectique, hyperthermique à 39° sa peau et ses conjonctives sont pâles, ses lèvres cyanosées.

L'examen pulmonaire montre une polypnée. Le malade se plaint d'un violent point de côté et d'une toux sèche et douloureuse. A l'examen thoracique on constate

la présence d'un épanchement du côté droit qui est confirmé par la radiographie. La ponction pleurale ramène un pus abondant, vert, contenant du pneumocoque et une prédominance de polynucléaires altérés.

L'examen cardiaque montre une tachycardie en liaison avec son hyperthermie, les bruits du coeur sont réguliers et bien frappés. La tension artérielle est à 11 - 6 et l'électrocardiogramme est normal.

Au point de vue digestif, le malade est anorexique mais le transit est normal. La palpation abdominale et le toucher rectal ne révèlent pas d'anomalie. La langue est sèche, décapillée et rôtie en rapport avec son état infectieux aigu.

A l'examen du système hématopoïétique, le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume, on ne trouve pas de ganglions hypertrophiés dans aucun territoire accessible à la palpation ni dans le médiastin. Il n'existe aucun signe hémorragique cutané ou muqueux.

L'examen urinaire ne révèle rien d'anormal. Les urines sont claires mais contiennent passagèrement des traces d'albumine : l'urée est à 1,20 g et redescendra rapidement avec la guérison du syndrome infectieux.

A l'examen nerveux, les réflexes tendineux et cutanés sont normaux. Il n'existe aucun déficit moteur ou sensitif. L'examen du fond d'oeil ne montre aucune lésion.

Au point de vue osseux, le malade se plaint de douleurs diffuses au niveau de la région lombo-sacrée, irradiant dans la cuisse gauche mais sans signe de Lasègue. Une radiographie de la charnière lombo-sacrée met en évidence une arthrose avec ostéophytose. Le bassin et le fémur sont normaux. La radiographie ne montre ni ostéoporose, ni image osseuse anormale.

L'examen général est donc normal en dehors de cette pleurésie purulente et ce sont les examens hématologiques et biologiques qui vont révéler des anomalies et mettre sur la voie du diagnostic.

EXAMENS DE LABORATOIRE.-

- Numération globulaire :

Globules rouges : 3.540.000 Hémoglobine : 65 % V.G. 0,95

Globules blancs 17.400

Polynucleaires neutrophiles : 36

- éosinophiles : 0

Lymphocytes : 64

Plaquettes : 240.000

Parmi les lymphocytes, certains sont atypiques : noyau peu chromatinien dans un cytoplasme réduit, au noyau profondément encoché parfois même en amitose complète.

Au cours de l'évolution les numérations resteront identiques malgré la sterilisation du foyer infectieux : anémie et leucocytose avec lymphocytose.

- Myélogramme.-

Série rouge : érythroblastes basophiles : 2

- polychromatophiles : 2 6 %

- acidophiles : 2

Série granulocytaire : promyélocytes : 1

Myélocytes neutrophiles : 10

- éosinophiles : 1 51 %

Métamyélocytes neutrophiles : 8

Polynucléaires neutrophiles : 31

Série agranulocytaire : lymphocytes : 45

Histiocytes : 3 49 %

Plasmocytes : 1

Conclusion.-

Les lymphocytes sont plus ou moins atypiques : ils sont caractérisés par un noyau peu chromatinien avec un cytoplasme minime ayant l'aspect d'un simple croissant.

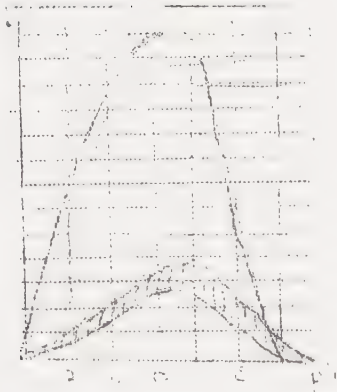
- les examens cytologiques du liquide pleural montrent la présence de nombreux polynucléaires, plus ou moins altérés, d'hématies, de lymphocytes et de macrophages

Parmi les examens biologiques nous relevons :

Une hyperprotidémie à 94 g/Litre

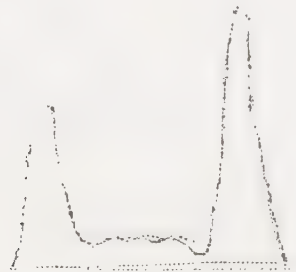
Une électrophorèse avec 25 % d'albumine et 56,4 % de gammaglobuline.

La fiche réticulo-endothéliale avec une importante gammæuglobuline



La vitesse de sedimentation est à 155 - 158 - 160.

A l'electrophorèse du liquide pleural on trouve une importante quantité de protéines dont un grand pourcentage de gammaglobulines.



Devant ces anomalies protéiques une ultracentrifugation est pratiquée qui révèle deux pics de macroglobuline dont l'un est à 22 % et le deuxième de 3 %

La crase sanguine est normale

Temps de saignement : 3 mn

Temps de coagulation : 9 mn

Taux de prothrombine : 100 %

Fibrine : 4,75 g

EVOLUTION.-

Sous l'influence du traitement antibiotique, la température tombe et le liquide pleural se stérilise en huit jours. Mais, malgré les ponctions répétées et les instillations intrapleurales d'antibiotiques, le liquide se reproduit et le malade reste dyspnéique et cachectique. Une nouvelle radiographie pulmonaire montre que le niveau liquide a légèrement baissé et qu'il existe une rétraction du lobe moyen avec hydropneumothorax. L'état se maintient identique jusqu'en octobre 1960. A cette époque apparaît une phlébite qui est traitée par l'Héparine et le Tromexane. Le 19 Octobre, le taux de prothrombine qui se maintenait à 40 %, tombe brusquement au-dessous de 10 % et le malade meurt brutalement le 22 Octobre 1960.

A l'autopsie, on trouve un hémithorax droit.

COMPTE RENDU D'AUTOPSIE (Docteur JOBARD)

Diagnostic anatomique :

- hémithorax droit cloisonné
- splénomégalie (650 g)
- légère hépatomégalie (1800 g)
- quelques adénopathies peripancréatiques

Examens histologiques :

- Coeur : 360 g. Absence de lésion valvulaire

Histologiquement, on observe dans le tissu conjonctivo-vasculaire interstitiel du myocarde d'assez nombreux petits

infiltrats composés de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de rares plasmocytes.

Les fibres myocardiques ne montrent pas d'altération dégénérative.

Les granulations du pigment brun lipofusique sont assez nombreuses autour des noyaux des fibres myocardiques, ce qui est banal à cet âge avancé.

Les vaisseaux coronariens sont largement perméables et ne présentent qu'un épaissement fibreux très discret de leur intima.

- Poumons. -

Droit : 410 gr - Gauche : 360 gr - Dans la plèvre droite on rencontre un épanchement hémorragique, contenant de volumineux caillots sanguins récents et d'abondants coagulum blanchâtres et fibrables. Le poumon droit est de ce fait presque complètement collabé.

La plèvre gauche présente des adhérences diffuses relativement faciles à rompre.

Histologiquement : l'examen des végétations blanchâtres montre qu'elles sont constituées par une trame fibrillaire très vraisemblablement fibrineuse, retenant dans ses mailles des hématies en voie de llyse.

La plèvre viscérale et la plèvre pariétale sont remaniées par un important épaissement fibreux inflammatoire, assez richement vascularisé. Dans la partie profonde de cette

pachypleurite se développe une infiltration cellulaire polymorphe, composée de polynucléaires, de lymphocytes et d'assez nombreux histiocytes à cytoplasme volumineux, contenant parfois de fines granulations faiblement positives au P.A.S.

Le poumon droit montre essentiellement des altérations de collapsus.

Dans le poumon gauche, les bronches segmentaires apparaissent encombrées d'un muco-pus abondant, tandis que leur muqueuse est le siège d'une infiltration cellulaire dense dans laquelle dominent lymphocytes et plasmocytes.

Ganglions lymphatiques peri-pancréatiques.-

D'assez nombreux ganglions lymphatiques relativement volumineux (jusqu'à 1 cm 5 de diamètre) sont visibles autour de la tête du pancréas. Ils sont légèrement anthracosiques.

Histologiquement, on n'y observe plus aucun follicule lymphoïde et l'architecture des sinus paraît en partie détruite.

Les ganglions sont occupés par une infiltration cellulaire diffuse, composée d'éléments lymphoïdes plus ou moins mûrs, d'assez nombreux plasmocytes bien différenciés, de quelques polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles.

Cette infiltration cellulaire dépasse la capsule ganglionnaire et infiltre le tissu cellulo-adipeux périphérique

Parmi les éléments plasmocytaires certains contiennent de volumineuses enclaves colorées en rouge vif par le P.A.S.

On ne rencontre pas de lacunes de substance P.A.S. positif dans la trame ganglionnaire.

- Rat..-

(Volume nettement augmenté). Poids : 650 gr. A la coupe la pulpe rouge paraît abondante mais on n'observe pas de pulpe blanche.

Histologiquement, on n'observe plus de corpuscules de Malpighi. L'architecture des sinus veineux paraît le plus souvent respectée mais les imprégnations de la réticule permettent d'affirmer sa destruction en certains points.

Une infiltration cellulaire composée de lymphocytes d'assez nombreux plasmocytes, d'éléments histiocytaires et de très rares polynucléaires se développe dans les sinus et dans les cordons ainsi qu'à l'emplacement des corpuscules de Malpighi disparus.

La coloration du P.A.S. montre une positivité assez forte des travées conjonctives et des fibres de réticuline.

Quelques rares éléments plasmocytaires contiennent de grosses enclaves très fortement P.A.S. positif.

- Foie..-

Poids : 1800 gr (légèrement augmenté). L'examen hisrologique montre un léger élargissement fibreux des espaces-portes qui apparaissent presque tous infiltrés de nombreux lymphocytes, accompagnés de quelques plasmocytes et de quelques polynucléaires éosinophiles.

On doit noter de plus la transformation collagène de la presque totalité de la trame réticulinique des travées hépatiques. Cette transformation s'accompagne d'un important épaississement qui aboutit à une fibrose interstitielle avec atrophie des cellules parenchymateuses. La coloration du P.A.S. met en évidence une forte positivité du collagène des espaces portes et des lobules.

On rencontre de plus de nombreuses granulations P.A.S. positif persistant après l'action de la salive dans le cytoplasme de cellules parenchymateuses periportales et dans le cytoplasme de cellules de KUPFER.

- Reins. -

Droit : 95 gr - gauche : 105 g

On n'observe pas de lésions glomérulaires nettement marquées, si ce n'est une exceptionnelle sclérose glomérulaire d'extension centripède.

Quelques groupes de tubes contiennent des cylindres fortement P.A.S. positif et dans le tissu conjonctif interstitiel se développent quelques infiltrats cellulaires qui apparaissent constitués à peu près uniquement d'éléments lymphocytaires.

Il est difficile de vouloir préciser si des infiltrats correspondant à de petites atteintes de néphrite interstitielle chronique, d'observation banale à l'âge de ce malade ou s'il s'agit d'une localisation rénale de l'infiltration cellulaire caractéristique de la macroglobulinémie.

Dans le tissu adipeux péri-rénal les infiltrats lympho-plasmocytaires relativement importants, comprenant des plasmocytes à corps de RUSSEL peuvent être rattachés sans difficulté à la macroglobulinémie.

Le collagène du tissu conjonctif interstitiel du rein présente une très forte positivité au P.A.S.

Les artères et artérioles ne présentent qu'un épaissement fibro-hyalin de leur intima relativement modéré à l'âge de ce malade.

- Surrénales. -

Quelques îlots d'hyperplasie adénomateuse spongiocytaire sont visibles dans le cortex.

La médullaire est richement représentée.

Quelques infiltrats lympho-plasmocytaires y sont visibles entre les travées glandulaires.

- Testicule. -

Dans le tissu conjonctif interstitiel d'assez nombreux infiltrats composés de lymphocytes, plasmocytes et rares polynucléaires éosinophiles sont visibles.

La spermatogénèse paraît ralentie et on ne rencontre que de rares spermatozoïdes mûrs dans les tubes séminifères, tandis que des groupes de spermatozoïdes en voie de nécrose sont visibles dans la tête de l'épididyme.

- Prostate.-

Epithélioma glandulaire typique de la prostate. Les cellules tumorales groupées autour de petites cavités glanduliformes infiltrant activement les faisceaux musculaires lisses. L'existence d'infiltrats lymphocytaires interstitiels ne représentent vraisemblablement qu'une altération inflammatoire relativement banale dans les prostates hypertrophiées.

- Sternum.-

Dans un tissu spongieux aux travées très amincies, les cavités médullaires apparaissent bourrées d'éléments libres entre lesquels ne persistent que de très rares vésicules adipeuses. Autant qu'on puisse l'apprécier histologiquement la majorité des éléments est constituée par des lymphocytes, des plasmocytes accompagnés d'assez nombreux granulocytes éosinophiles.

Conclusions.-

Macroglobulinémie de Waldenström. Une infiltration lympho-plasmocytaire caractéristique et différente de celle observée dans les leucémies lymphoïdes a été rencontrée dans la plupart des organes examinés : myocarde, foie, rate, ganglions lymphatiques, moëlle osseuse, tissu adipeux péri-rénal, médullo-surrénales, testicules.

Il existe de plus un indiscutable épithélioma prostatique encore localisé.

Les rapports entre la prolifération lymphoplasmo-
cytaire macroglobulinémique et l'épithélium prostatique sont
peut-être de pure coïncidence mais on doit cependant rappeler
que des modifications des protéines plasmatiques ont été
observées dans un pourcentage non négligeable d'observations
de cancer prostatique localisé.

OBSERVATION N° 3

OU.. Jeannine, 38 ans, entre dans le service en août 1960 pour une anémie grave.

ANTECEDENTS FAMILIAUX.- Rien à noter

ANTECEDENTS PERSONNELS.- C'est une employée de banque, qui jusqu'en 1950, n'a eu aucun antécédent pathologique notoire en dehors de quelques maladies infantiles.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Commence en 1950 quelques mois après une cure amaigrissante : elle ressent une asthénie progressive et intense dont l'évolution est émaillée d'épisodes hémorragiques rectaux, d'épistaxis, de crises de céphalée, et de troubles intestinaux. De 1950 à 1956, elle subit différents traitements de vitamines, Syncortyl et Calcium et fait plusieurs cures de repos qui n'améliorent pas son asthénie. En octobre 1956, devant ces troubles, une numération globulaire est pratiquée :

Globules rouges : 2.600.000 Hémoglobine : 50 % V.G. : 1
Globules blancs 20.000
Myélocytes : 1
Métamyélocyte : 1
Polynucléaires neutrophiles : 30

Polynucléaires éosinophiles : 32

- basophile : 1

Lymphocytes : 57

Monocytes : 6

Plasmocytes : 1

Erythro. : 2

Plaquettes : 24.000

Conclusion.-

Certains mononucléaires sont atypiques, à rapport nucléoplasmatique augmenté.

Vitesse de sédimentation : 114 - 134 - 140.

Devant cette numération et la présence d'adénopathies multiples, un myélogramme est pratiqué qui montre : une moëlle monomorphe composée essentiellement d'éléments atypiques lymphoïdes et de très rares myélocytes. La série rouge presque inexistante est représentée par de très rares érythroblastes acidophiles.

Conclusion.- Image de leucose vraisemblablement aiguë.

Ce diagnostic est confirmé par le Professeur Jean BERNARD qui penche cependant pour une leucémie subaiguë sur l'aspect des cellules. Il prescrit un traitement de Cortancyl, Purinéthol et transfusions sanguines.

La malade subit entre novembre 1956 et février 1957 plusieurs séries de transfusions qui sont mal supportées (hyperthermie et crises urticariennes) et ne peuvent remonter la numération au-delà de 3.000.000 de globules rouges.

Cependant, le traitement antimétabolique fait baisser le taux des globules blancs et remonter celui des plaquettes.

D'autres ponctions ganglionnaires et médullaires faites à Clermont Ferrand (Docteur FRANCOIS) et à STRASBOURG (Docteur FRULHING) confirment le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.

En mars 1958, le Professeur ARON suspecte la macroglobulinémie sur l'intolérance de la malade aux transfusions et demande une fiche réticulo-endothéliale qui montre la présence d'une augmentation très importante des gammaglobulines. Une ultracentrifugation est faite alors, qui révèle un taux important de macroglobuline.

L'état de la malade reste stationnaire jusqu'en juillet 1960, cette période est émaillée d'épisodes hémorragiques : épistaxis, rectorragies, ménométrorragies. En juillet 1960, devant une importante poussée évolutive de l'anémie, la malade entre dans le service.

EXAMEN CLINIQUE.-

On est en présence d'une femme de 38 ans, très fatiguée fébrile (38°), très pâle mais d'un embonpoint conservé.

Elle présente d'importantes adénopathies multiples faites de ganglions fermes, mobiles sous la peau, de la grosseur d'une noisette à une noix, dans toutes les aires ganglionnaires palpables : cervicales, sus-claviculaires, axillaires, inguinales. Il n'en existe pas de visibles dans

médiastin à la radioscopie. Le foie déborde les fausses côtes d'un travers de doigt et la rate est palpable.

Au point de vue cardio-vasculaire, on ne note qu'un souffle anémique. Il n'y a pas d'œdème, pas de troubles vasomoteurs des extrémités. L'électrocardiogramme est normal. La tension artérielle à 11 - 6.

L'examen pulmonaire clinique et radiographique est normal. Il existe des épistaxis fréquents et spontanés.

Au point de vue urinaire, les examens de laboratoire sont normaux : pas d'albumine dans les urines, urée à 0,30 g, clearance uréique : 73,7 %, compte d'Addis : 230 hématies/mm³

L'examen nerveux est normal, ainsi que l'examen oculaire. A l'examen du fond d'oeil on observe des veines congestives et tortueuses, des artères grêles, des hémorragies rétinienne, et un flou du bord nasal des papilles.

Au point de vue génital, la malade qui était normalement réglée jusqu'en 1959 voit ses règles se rapprocher et augmenter de durée et d'abondance. A l'examen, l'utérus est de taille normale.

Le transit digestif est normal. La malade se plaint parfois de douleurs abdominales et de rectorragies. Un examen rectoscopique et un lavement baryté n'objectivent pas d'images organiques anormales.

Il n'existe pas de douleurs osseuses. Les radiographies du crâne et du thorax sont normales.

A l'occasion de transfusions, la malade présente des chocs hyperthermiques avec urticaire.

LES EPREUVES DE LABORATOIRE confirment les anomalies protéiques et biologiques :

- la numération montre :

Globules rouges : 2.520.000 Hémoglobine : 50 % V.G. : 1

Globules blancs : 6.800

Polynucléaires neutrophiles : 4"

- éosinophiles : 1

Lymphocytes : 50

Monocytes : 0

Plaquettes : 140.000

Certains lymphocytes sont atypiques et ont une tendance plasmocytoïde. Devant l'intolérance aux transfusions que présente la malade, une recherche d'agglutinines irrégulières amène la découverte d'agglutinines antihématies, anti-j k, anti- $\bar{c}$, anti-e

- medullogramme

Série érythrocytaire :

Proérythroblastes basophiles : 0,6 %

Erythroblastes basophiles : 1,2

- polychromato : 0,6

- acidophiles : 0,2

Série granulocytaire :

Promyélocytes : 0,2 %

Myélocytes neutrophiles 5,4 %

Métamyélocytes - 4,4 %

- éosinophiles 0,2 %

Polynucléaires neutrophiles 23 %

Série agranulocytaire:

Lymphocytes : 62,2 %

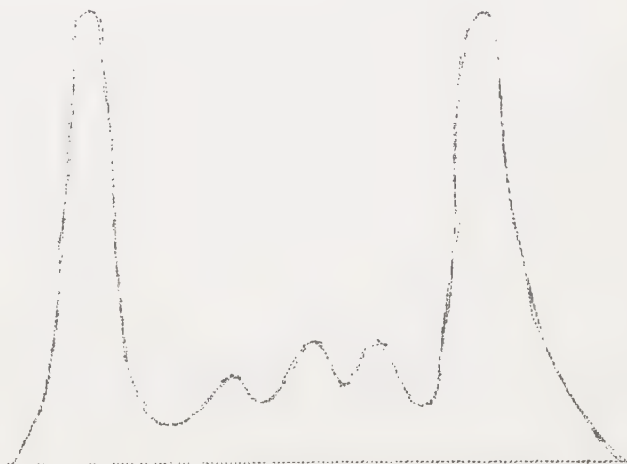
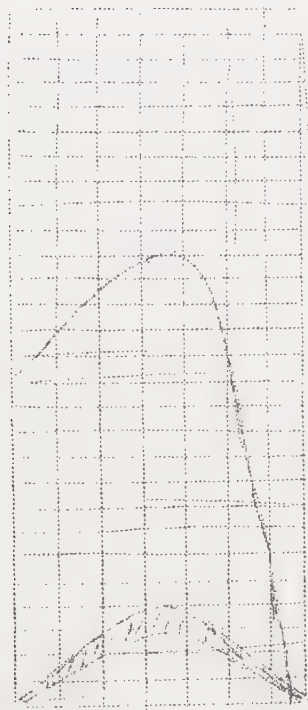
Monocytes 1,4 %

Plasmocytes 0,2 %

Conclusion : Infiltration massive de lymphocytes

Les épreuves biologiques sont très perturbées

- les protéines totales ont un taux de 27,5 g %/°° avec un pourcentage de 45 % de gammaglobuline



- le glucidogramme révèle également une tache très importante P.A.S. + au niveau des gammaglobulines.

- la fiche réticulo-endothéliale montre une courbe formant un pic important de gammaglobulines dépassant 15 g.

A l'ultracentrifugation on observe trois pics de macrogulines dont le plus important est de 25 %, les deux autres de 5 et 1 %.

Les épreuves de crase sanguine sont :

- temps de saignement 10 mn
- temps de coagulation 12 mn
- rétraction du caillot : normale
- le signe du lacet est négatif.
- le taux de prothrombine est normal 100 %
- les plaquettes sont extrêmement diminuées, variant entre 24.000 et 150.000

EVOLUTION.-

Pendant son séjour, la malade qui est constamment fébrile (38°) s'affaiblit progressivement, La numération tombe à 800.000 hématies malgré de nombreuses transfusions de sang et de purée globulaire à l'occasion desquelles elle fait des chocs avec hyperthermie.

Elle quitte le service le 25/10/60 et décède peu après.

OBSERVATION N° 4

RHAB. Pierre, métreur, âgé de 60 ans est vu par son médecin en janvier 1960 pour une congestion pulmonaire aiguë.

DANS SES ANTECEDENTS FAMILIAUX on note :

- la mère morte à 69 ans de cancer colique,
- le père mort à 32 ans d'une laryngite tuberculeuse
- le frère décédé à 57 ans d'infarctus du myocarde
- et, une sœur décédée à 61 ans d'oedème cérébral.

Il a deux fils de 33 et 34 ans et 6 petits enfants en bonne santé.

LES ANTECEDENTS PERSONNELS.- Ils sont pauvres : il n'a présenté aucune maladie infantile. Prisonnier deux ans, il n'a jamais été malade.

En 1953, il a été traité par la radiothérapie pour une maladie de Dupuytren : les rayons X lui ont provoqué une radiodermite très importante.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Le malade se porte et s'est toujours bien porté.
Il a présenté quelques vertiges en 1958. Autrefois rouge de

figure, il a pâli en quelques années et a maigri de quelques kilogrammes en un an. Cependant, il n'a perdu ni son appétit, ni son activité. C'est à l'occasion d'un épisode pulmonaire infectieux qu'il consulte son médecin. Celui-ci le trouvant pâle fait faire une numération qui montre une anémie à 2.340.000 globules rouges, une leucocytose normale mais avec lymphocytose. La présence de nombreux ganglions fait penser au diagnostic de leucémie lymphoïde confirmée par une ponction de moëlle. Mais un traitement par le Chloraminophène et les transfusions ne modifient guère la formule globulaire. Devant le peu de réaction du malade aux transfusions, le Professeur ARON pense à la présence d'une macroglobulinémie qui est confirmée par les analyses biologiques.

A L'EXAMEN PHYSIQUE.-

Le malade est en très bon état général : il n'a pas cessé son travail de métreur, il a bon appétit et pèse 60 kilogrammes. Son faciès est pâle mais son embonpoint normal. Sa peau ne présente aucun élément anormal. Il n'a jamais fait de purpura.

Il n'a jamais eu de douleur ossuse, ni de crampe musculaire, ni d'œdème des chevilles.

Au point de vue pulmonaire, sa congestion ne lui a laissé aucune trace radioscopique.

Les bruits du cœur sont réguliers. Il existe un éclat du 1er bruit. Sa tension est à 17 - 10. Il ne se plaint

d'aucun trouble circulatoire. Ses artères sont un peu dures et en radioscopie l'aorte est déroulée.

Au point de vue digestif, l'appétit est bien conservé et le transit normal. L'abdomen est souple et le toucher rectal normal.

L'examen urinaire est négatif. Les urines sont claires et ne contiennent pas d'albumine.

L'examen nerveux ne montre pas d'anomalies ; les réflexes tendineux et cutanés sont présents ainsi que les réflexes oculaires. Les fonds d'yeux sont normaux.

Soul le système réticulo-endothélial est perturbé, il existe des ganglions mobiles, formes de la grosseur d'une noisette, multiples dans tous les territoires ganglionnaires palpables : cervicaux, sus-claviculaires, axillaires, inguinaux. Le médiastin est apparemment normal à la radiographie. Le foie dépasse d'un travers de doigt les fausses côtes et la rate est percutable.

Le malade ne présente aucun phénomène hémorragique.

LES EXAMENS DE LABORATOIRE montrent :

- Numeration globulaire :

Globules rouges : 2.700.000

Globules blancs : 5.600

Polynucléaires : 57 %

Eosinophiles : 5

Basophiles : 2

Lymphocytes : 17

Monocytes : 17

Plaquettes 64.000

Médullogramme (Docteur JOBARD)

- série granulocytaire Myélocytes : 3 %

Polynucleaires neutrophiles : 14 18 %

- éosinophiles 1

- série agranulocytaire Lymphocytes : 65 %

Monocytes 13 % 82 %

Leucoblastes 4 %

- série érythrocytaires Erythroblaste 0,5 %

Conclusion.-

Moëlle caractérisée par la prolifération d'éléments lymphoïdes parfois groupés en placards. La lignée granulocytaire est représentée par de rares myélocytes et de rares polynucléaires ne présentant pas d'atypies.

La lignée érythroblastique est presque inexistante.

Absence de mégacariocytes

On hésite entre le diagnostic de leucémie lymphoïde aleucémique et lymphosarcomatose.

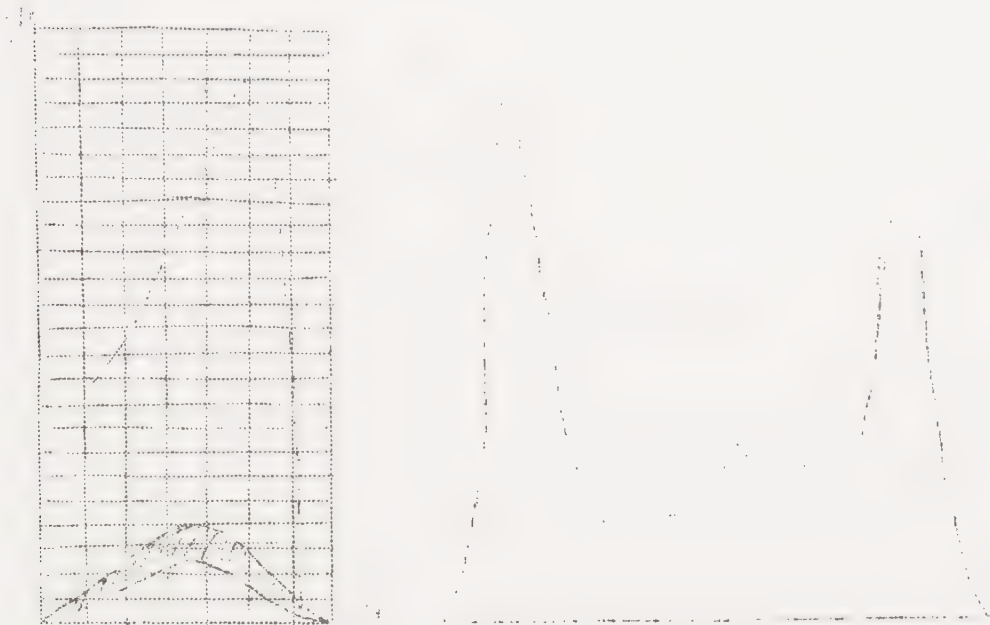
Les examens biochimiques objectivent

- une vitesse de sédimentation à 54 - 115 - 123

- une protéïnémie à 87 g/l

- à l'électrophorèse 45,8 % d'albumine pour 36,8 % de gamma-globulines.

La fiche réticulo-endothéliale montre une hypergammaau-globulinémie à 20 g/litre



et l'ultracentrifugation les fractions suivantes :

A : 60 % G : 15 % M : 25 %

EVOLUTION.-

Le traitement entrepris est fait de corticoïdes. Les antimitotiques et les transfusions sont abandonnés à partir de mai 1960. Les adénopathies diminuent de volume et les numérations globulaires remontent ainsi que le nombre des plaquettes. Cependant la fiche réticulo-endothéliale marque une augmentation progressive des gammaeuglobulines.

En février 1961 l'état du malade est excellent. Sa numération se maintient à 3.500.000 globules rouges avec une leucocytose normale mais une prédominance de lymphocytes. L'examen physique reste identique au précédent.

En décembre 1961, l'état général du malade s'est détérioré. Après une deuxième congestion pulmonaire et une intoxication alimentaire avec diarrhée et fièvre le malade a maigri, est fatigué et son entrain a diminué. Sa numération est tombée à 2.000.000 de globules rouges, les plaquettes à 100.000, la formule blanche reste identique. Le reste de l'examen est identique aux précédents.

OBSERVATION N° 5

BIC. Alphonse, 56 ans, entre dans le service pour épistaxis fréquents.

C'est un ancien cultivateur qui a travaillé aussi dans une scierie et qui a été pris au régime d'invalidité en 1950 pour ses troubles hémorragiques et oculaires.

LES ANTECEDENTS FAMILIAUX ne montrent rien de notable.

- père décédé d'embolie,
- mère hypertendue,
- une soeur hypertendue,
- deux enfants de 30 et 16 ans en bonne santé

DANS LES ANTECEDENTS PERSONNELS, on ne note aucune maladie infectieuse infantile. En 1938, une crise de colique néphrétique accompagnée d'hématurie ne s'est jamais renouvelée.

L'HISTOIRE DE LA MALADIE remonte à 1946, à l'âge de 40 ans, il commence à présenter brutalement des épistaxis fréquents, peu abondants, spontanés et rebelles aux traitements, accompagnés de gingivrorragies et d'hématomes sous-cutanés spontanés.

Les numérations de cette époque montrent une anémie à 3.600.000

globules rouges. Le malade fait alors, en 1947, un séjour à l'Hôpital BROUSSAIS dans le service du Professeur CHEVALIER où un bilan biologique ne révèle que l'existence d'une fragilité capillaire.

De 1947 à 1952 il subit plusieurs séries de transfusions qui ne relèvent pas sa numération à plus de 3.500.000. Cependant les épistaxis se renouvellent par périodes durant 2 ou 3 semaines séparées de plusieurs mois de tranquillité. A la même époque apparaît une baisse de l'acuité visuelle à droite puis à gauche due à des hémorragies rétiniennes et aboutissant à une cécité complète de l'oeil droit et à une acuité de l'oeil gauche réduite à 1/10 dans le secteur nasal, De même l'acuité auditive de l'oreille gauche diminue notablement.

De 1952 à 1959 l'évolution de la maladie se maintient à peu près stationnaire avec des périodes d'hémorragies nasales et gingivales.

Au début de 1960 apparaît un syndrome osseux : des fractures spontanées des côtes surviennent à la moindre pression d'un objet sur le thorax , le malade a présenté ainsi six fractures.

Enfin, début août 1960 un nouvel épisode d'épistaxis vient aggraver l'anémie persistante du malade et quand il entre dans le service en janvier 1961, le malade se plaint depuis huit jours de céphalées gauches violentes, avec vertiges et anorexie qui l'ont obligé à s'aliter.

L'EXAMEN PHYSIQUE en janvier 1961 montre un malade de 54 ans pâle, asthénique, anorexique, il est apyrétique et d'un embonpoint normal.

L'examen cardio-vasculaire n'objective pas d'anomalie; les bruits du coeur sont réguliers et bien frappés. La tension artérielle à 11 - 8, le pouls à 80. A l'électrocardiogramme on observe une légère hypertrophie ventriculaire gauche.

Il n'y a pas d'oedème des jambes et pas de troubles circulatoires des extrémités. Les artères sont bien perçues dans tous les territoires.

L'examen pulmonaire est également négatif et sa radiographie montre seulement une accentuation des artères bronchiques. Un examen otorhinolaryngologique met en évidence une rhinite atrophique.

A l'examen du tube digestif, on ne note rien d'anormal. Le transit s'effectue librement : les clichés vésiculaires et gastroduodénaux faits en raison de l'anorexie prononcée n'ont pas montré d'images organiques anormales.

Au point de vue système hémato-poïétique le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. On ne perçoit pas de ganglions hypertrophiés ; seuls quelques ganglions banaux existent dans les régions inguinales. Le médiastin est d'apparence normale à la radiographie.

L'appareil génito-urinaire est normal : les urines sont claires et ne contiennent pas d'albumine. Au toucher rectal la prostate est légèrement augmentée de volume. L'urée sanguine est à 0,30 g.

Des radiographies de tout le squelette sont pratiquées qui montrent des fractures anciennes de côtes ; et surtout une ostéoporose diffuse prédominant sur les côtes et la colonne vertébrale.

Au point de vue nerveux, le malade ne se plaint d'aucun déficit moteur ou sensitif. L'examen des réflexes montre une abolition des réflexes tendineux dans tous les territoires ; les réflexes cutanés sont conservés. L'examen du liquide céphalo-rachidien est normal.

Les réflexes oculaires sont normaux. Mais au fond d'oeil on observe des lésions importantes.

- à droite, il existe une cataracte,

- à gauche, les veines sont turgescents et tortueuses

dans le secteur temporel absence de pigment rétinien mettant le réseau choroïdien à nu.

L'examen auditif à gauche révèle une baisse très importante de l'acuité auditive et une insensibilité calorique. A droite, l'examen est normal. Les autres nerfs crâniens sont indemnes.

La peau est le siège de nombreux petits angiomes dans la région thoracique. Il n'y a pas de purpura mais de temps en temps le malade constate l'apparition de petits nodules sous-cutanés gros comme un pois disparaissant en quelques jours pour faire place à une ecchymose. Le prélèvement d'un de ces nodules est suivi d'une hémorragie importante. Macroscopiquement, le nodule est constitué par un hématome.

A l'examen histologique, on constate un tissu cellulodipeux remanié par des hémorragies interstitielles. Par endroit, on peut observer une infiltration inflammatoire composée de polynucléaires et de macrophages. Parmi les vaisseaux examinés, seule une petite veine montre une paroi altérée, infiltrée de polynucléaires.

La mesure de la résistance capillaire à l'angéiostéromètre objective l'apparition de pétéchies à une dépression de 20 donc une fragilité capillaire assez importante.

LES EXAMENS DE LABORATOIRE révèlent d'importantes anomalies : le sang présente une cryogélification qui gêne les examens et oblige à travailler à 37°.

- la numération :

Globules rouges :	2.560.000	Hémoglobine :	50 %	V.G.	1
Globules blancs	5.000				
Polynucléaires	73				
Eosinophiles	1				
Lymphocytes	23				
Monocytes	3				
Plaquettes	160.000				

- le medullogramme :

série rouge : érythroblastes basophiles : 1

- acido et polychromatophiles 2,30 %

série granulocytaire : Myéloblastes : 1

Myélocytes neutrophiles	:	2	
Métamyélo	-	2	65 %
Polynucléaires		59	
- éosino		1	

Série agranulocytaire :

Lymphocytes typiques	:	7
- atypiques	:	24
Histiocytes		3
Plasmocytes		1

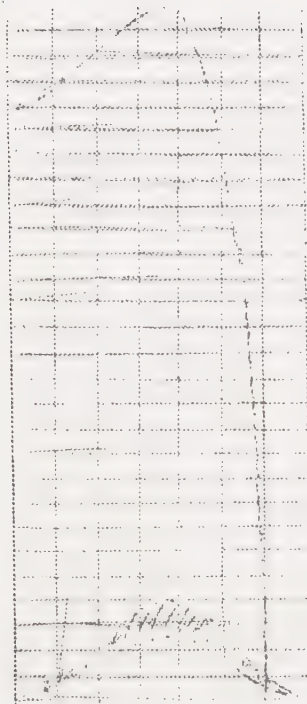
Conclusion. - Moëlle hypoplasique

Les lymphocytes atypiques sont caractérisés par :

- un cytoplasme peu abondant et basophile
- un noyau à chromatine mal condensée avec un nucléole central très volumineux à tendance de vacuélisation : ce sont des cellules lympho-réticulaires

Les examens biologiques montrent :

- une vitesse de sédimentation à 55 - 142 - 152
- des protéines totales : 137 g/litre
- au protéinogramme un pic d'albumine très diminué et un pic de gammaglobuline très haut et très étroit 22,2 % d'albumine pour 70,2 % de gammaglobuline.



- au glucidogramme, une teche très P.A.S. + dans la région des gammaglobulines
- la fiche réticulo-endothéliale, une énorme augmentation des gammaeuglobulines à 28 g/litre
- à l'ultracentrifugation, une importante quantité de macroglobulines :

M1 = 41 %

M2 = 7,4 %

- l'immunoélectrophorèse est très difficile à faire du fait que les protéines coagulent au point de départ et migrent très difficilement. Néanmoins, elle révèle la présence d'un trait important de Beta 2 M - globuline et de alpha 2 M - globuline
- le cholestérol a un taux très bas : 1,40 g
- le fer sérique : 160 gamma

- Les examens de la crase sanguine :

- le temps de saignement est de 10 mn
- le temps de coagulation est de 15 mn
- le taux de fibrine : 2,50 g
- le taux de prothrombine 75 %

Sur le thromboelastogramme on observe un allongement de r, un aplatissement très important de la courbe



EVOLUTION.-

Pendant son séjour, le malade, reçoit un traitement de décadron et transfusions qui améliorent son état général et calment les épistaxis. Cependant, les transfusions sont mal supportées et s'accompagnent chaque fois d'une hyperthermie à 40°. Au cours du traitement des oedèmes des membres inférieurs apparaissent, mais regressent avec l'arrêt des corticoïdes. Il n'existe pas d'albumine dans les urines

Le malade sort amélioré, mais, sa numération globulaire n'a pu être augmentée au-delà de 3.000.000 d'hématies

En mai 1961 le malade est rehospitalisé pour un épisode pulmonaire infectieux avec fièvre à 39°, toux,

expectoration, foyer de râles sous crépitants à la base gauche. La radiographie pulmonaire est normale. Cet épisode est rapidement jugulé par les antibiotiques. Les épistaxis n'ont pas réapparu, par contre, une nouvelle poussée d'oedème sous traitement aux corticoïdes régresse rapidement grâce aux diurétiques. Le reste de l'examen général n'est pas modifié. L'anémie s'est accentuée, le taux des globules rouges est à 1.900.000 et ne remonte pas au-delà de 2.000.000. Le malade est très asthénique. Son état général s'améliore cependant et lui permet de sortir.

Le malade fait un troisième séjour en octobre 1961. Depuis sa sortie de l'Hôpital, il a fait une crise d'épistaxis et une congestion pulmonaire. Il se plaint de douleurs dans la nuque et dans le cou. Les radiographies de la colonne cervicale n'apportent aucun fait nouveau. La nouvelle numération est identique avec seulement une prédominance de lymphocytes dans la formule.

En novembre 1961, quatrième séjour du malade, Depuis quelques jours, il se plaint de dysurie, de douleurs dans la région hypogastrique et de douleurs à la miction accompagnées d'un état subfebrile à 38°. Quand il arrive dans le service, il est en rétention aiguë depuis la veille. Au toucher rectal la prostate est très augmentée de volume, rénitente et douloureuse. Le sondage ramène des urines très foncées contenant du sang.

L'examen des urines montre la présence de polynucléaires altérés, de nombreux globules rouges, de staphylocoques pathogènes, d'un taux d'albumine de 0,40 gr

L'urée est à 0,14 g

Les phosphatases acides sont normales : 0,30 u.

La fibrinémie a encore baissé par rapport au dernier dosage et est de 1,30 g.

Le thromboelastogramme objective un allongement de r et un aplatissement de la courbe plus accentuée que sur le précédent.

Au bout de quelque temps l'hématurie s'arrête laissant le malade affaibli, amaigri.

Cinquième séjour en mai 1962 : le malade arrive après une très importante hématomèse. Les radiographies d'estomac sont identiques aux précédentes. Malgré les purées globulaires la numération ne dépasse pas 1.000.000 de globules rouges. Malgré les corticoïdes la fièvre oscille entre 38° et 40° Mais l'embonpoint est encore normal. Le malade sort à nouveau en novembre 1962 du service malgré sa température oscillante, les hémorragies stabilisées une fois de plus.

OBSERVATION N° 6

ECK. René, âgé de 66 ans, présente une polymacrodéno-
pathie qui fait suspecter une leucémie lymphoïde chronique.

ANTECEDENTS PERSONNELS.-

Dysenterie amibienne et blessure par éclat d'obus
intrathoracique pendant la guerre 1914 - 1918.

Depuis très longtemps il présente une bronchite chro-
nique avec poussées infectieuses et saisonnières. Depuis
1953 des douleurs angineuses à l'effort ont motivé des élec-
trocardiogrammes qui ont montré des signes de coronarite.

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Il y a un an environ, le malade s'est aperçu de la
présence d'un ganglion douloureux dans la région cervicale
gauche. Depuis, d'autres ganglions sont apparus. Mais, son
état général s'est peu modifié : pas d'amaigrissement, appa-
rition d'une légère asthénie et de douleurs diffuses dans le
dos et la colonne vertébrale. Le malade est surtout gêné par
la dyspnée provoquée par sa bronchite et son emphysème. Son
médecin suspecte une leucémie lymphoïde et à l'occasion d'une

analyse histologique d'un ganglion, on découvre l'existence d'une maladie de Waldenström.

EXAMEN PHYSIQUE LE 23/10/1961.-

C'est un malade de 66 ans d'un embonpoint normal, mais asthénique et dyspnéique, au faciès couperosé, à la démarche difficile en raison des douleurs.

- appareil cardio-vasculaire.-

A l'auscultation cardiaque on observe des bruits du coeur assourdis mais réguliers. Tension artérielle à 13 - 8. Pouls : 72.

L'électrocardiogramme montre des signes de coronarite avec des ondes T aplaties en précordiales et d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Le malade se plaint de troubles circulatoires : ses mains sont froides et sensibles au froid. Il accuse de fréquentes crampes dans les mollets. Il n'a jamais présenté d'oedème des membres inférieurs.

- A l'examen pulmonaire on met en évidence un important emphysème.

A la radiographie existe une hyperclarté pulmonaire avec un aspect réticulaire parsemé de micronodules. On ne voit pas d'image ganglionnaire médiastinale anormale.

- l'appareil urogénital est normal : les urines ne contiennent pas d'albumine.

- l'examen nerveux ne montre aucune anomalie.

A l'examen du fond d'oeil on ne constate pas de lésions rétinienues. Les veines sont un peu dilatées et tortueuses.

Tous les nerfs crâniens sont intacts.

- Seul, le système hémato-poïétique est perturbé. Le foie dépasse le rebord costal de deux doigts. Il est lisse et ferme. La rate est percutable et affleure le rebord costal.

Dans les régions cervicales et sus-claviculaires, on perçoit de gros ganglions de la grosseur d'une noix, durs, adhérents au plan profond entourés d'une périadenite douloureuse. D'autres ganglions axillaires inguinaux épitrochléens sont trouvés mais plus libres et non douloureux.

Il existe un syndrome hémorragique fait d'épistaxis fréquents et abondants mais de courte durée et d'ecchymoses cutanées spontanées.

La résistance capillaire mesurée à l'angéiostéromètre est normale.

- L'examen osseux ne montre aucune anomalie clinique. Il existe des douleurs diffuses dans la région dorso-lombaire et dans les membres inférieurs entraînant une impotence partielle. Des radiographies ne révèlent qu'une ostéoporose sénile avec arthrose vertébrale et ostéophytose banales.

EXAMENS DE LABORATOIRE.-

- La numération globulaire

Globules rouges : 4.060.000 Hémoglobine : 81 % V.G. 1

Globules blancs	6.200
Polynucléaires	58
Eosinophiles	1
Lymphocytes	36
Monocytes	5

Vitesse de sédimentation : 5 - 42 - 98

- l'adénogramme (Docteur JOBARD)

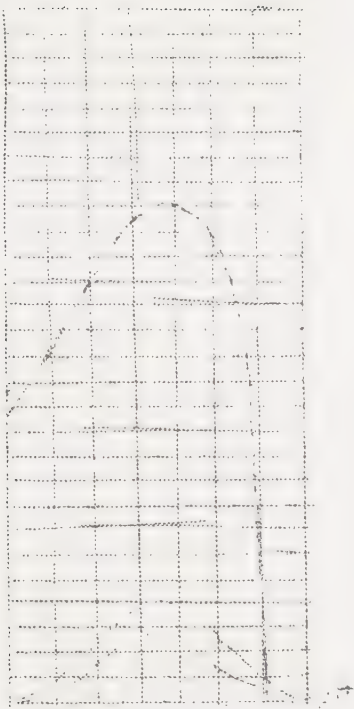
Le ganglion examiné montre une conservation de la structure de ses sinus et de son réticulum mais il est occupé par une infiltration diffuse d'éléments lymphoïdes atypiques à tendance parfois plasmocytaire accompagnée de quelques véritables plasmocytes dont certains contiennent de très volumineuses enclaves colorables par le P.A.S.

Cet aspect incite à évoquer le diagnostic de macroglobulinémie ou maladie de Waldenström qui pourrait être facilement confirmé ou infirmé par une étude des protéines sériques de ce malade.

Les examens biologiques confirment le diagnostic (protéines sériques à 90 gr/l.)

A l'électrophorèse, une énorme augmentation des gammaglobulines à 31,3 % pour 47,5 % d'albumine.

A la fiche réticulo-endothéliale, une très forte augmentation des gammaglobulines : 21 gr/l.



A l'ultracentrifugation la présence de macroglobuline en forte proportion : M1 = 30 % de S20 = 13 ; 3 M2 = 1% de S20 = 19,6

Le cholestérol est à 2,25 g.

- l'étude de la crase sanguine montre un temps de saignement normal = 5 mn ; un temps de coagulation à 14 mn

Pas de signe du lacet

Les plaquettes sont à 320.000

La fibrinémie à 2,30 g

OBSERVATION N° 7

BO. Marcel, 61 ans, entre dans le service pour une poussée bronchitique sur un état emphysemateux chronique.

C'est un malade qui a travaillé dans le ciment puis dans les charpentes métalliques.

DANS LES ANTECEDENTS FAMILIAUX on note une tuberculose familiale : mère, 2 sœurs, 1 frère.

LES ANTECEDENTS PERSONNELS se limitent à un abcès du poumon en 1944. Depuis, il présente un emphysème pulmonaire chronique avec des poussées de bronchite aiguë tous les hivers.

Il boit environ 2 litres de vin par jour et montre un faciès couperosé d'éthylique.

Il entre dans le service le 2 Février 1960 pour une poussée bronchitique fébrile.

EXAMEN PHYSIQUE GENERAL.-

L'état général est bon : asthénie modérée, embonpoint normal, pas d'anémie, le visage est couperosé, les muqueuses non décolorées, les lèvres légèrement cyanosées, les doigts présentent un début d'hypocratisme.

Sur la peau, on constate quelques angiomes stellaires et tubéreux, mais aucun purpura.

Le malade n'a jamais présenté d'hémorragies.

A l'examen pulmonaire, on constate un emphysème avec des râles bronchiques à l'auscultation et à la radiographie une hyperclarté avec une accentuation de la trame vasculaire et des micronodules aux deux bases.

Au point de vue cardiaque, l'examen physique est normal. A l'électrocardiogramme on observe une déviation de l'axe et une hypertrophie ventriculaire droite. Mais, il n'existe pas de signes de décompensation. La tension artérielle est à 17 - 10, les artères sont un peu dures.

L'examen digestif est normal : l'appétit est bon, le transit est normal. On constate la présence de quelques hémorroides.

Au point de vue hématopoïétique le foie est augmenté de volume, dépasse de deux travers de doigt les fausses côtes, il est dur, non douloureux. La rate n'est pas perceptible. On ne palpe que quelques ganglions banaux dans les régions inguinales et à la radioscopie le médiastin est de volume normal.

L'examen urinaire est normal : les urines claires ne contiennent pas d'albumine. L'urée est à 0,24 g. La prostate de taille normale.

A l'examen nerveux, le malade présente quelques

signes d'éthylisme chronique : pituites, tremblements des extrémités, hyperréflexivité tendineuse.

L'examen oculaire est négatif.

LES EXAMENS DE LABORATOIRES montrent :

- la numération globulaire :

Globules rouges :	4.400.000	Hémoglobine :	90 %	VG :	1
Globules blancs	7.000				
Polynucléaires	70				
Lymphocytes	28				
Monocytes	2				
Vitesse de sédimentation :	68 - 90 - 100				

- le médullogramme :

Série rouge :

Erythroblastes basophiles :	2		
Acidophiles et Polynucléaires :	3	5 %	

Série granulocytaire

Myéloblastes :	6		
Promyelocytes :	2		
Myélocytes neutrophiles :	31		
Métamyélocytes	6	76 %	
Polynucléaires	20		
Myélocytes éosinophiles	4		
Métamyélocytes	2		
Polynucléaires	5		

Serie agranulocytaire

Lymphocytes	15	
Histiocytes	5	24 %
Plasmocytes	4	

Nombreux mégacariocytes

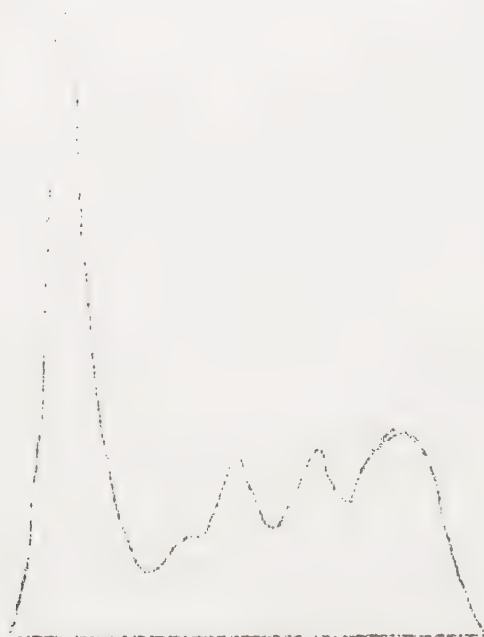
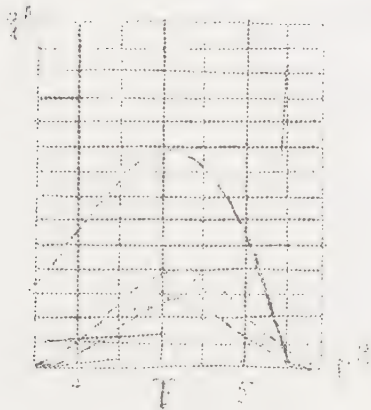
Ombres de Grumprecht : 5

Conclusion. - Hyperplasmocytose

Hypoplasie érythroblastique

Les examens biochimiques objectivent

- des protéines totales à 70 g
- au protéinogramme : normal



A la fiche réticulo-endothéliale de Sendor, une hypergammaglobulinémie importante à 10 g/l.

Au glucidogramme, une tache importante PAS + au niveau des gammaglobulines.

A l'ultracentrifugation, l'augmentation de la fraction de macroglobuline : S 20 = 14 de 9 % et S20 = 21,2 de 1 %

Au point de vue lipides, le cholestérol est à 1,89 g

- la crase sanguine est normale :

temps de saignement : 4 mn

temps de coagulation : 8 mn

Rétraction normale du caillot

Taux de prothrombine à 90 %

Pas de signe du lacet.

EVOLUTION.-

Le malade revient à plusieurs reprises dans le service, en novembre 1960, et en janvier 1961 pour des accès bronchitiques et dyspnéiques.

L'examen physique du malade est identique.

L'état général se maintient assez bon à part une dyspnée qui gêne le malade.

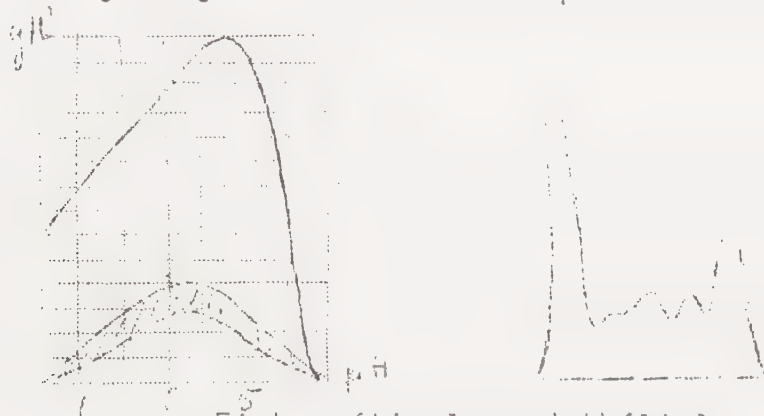
En mars 1962 le malade revient pour un épistaxis important et spontané.

L'examen du malade n'est pas modifié. L'état général se maintient.

Un nouveau bilan biologique montre :

- numération globulaire normale
- vitesse de sédimentation : 65 - 88 - 95
- protéines totales : 80 g/l

Au protéinogramme une très grosse augmentation des gammaglobulines dont le pic est de 26,2 %



Fiche réticulo-endothéliale : la courbe qui montrait un taux de gammaglobulines inférieur à 7 g/100 dépasse maintenant le plafond du diagramme : 16 g/l.

Le cholestérol: 1 gr 89/100

La crase sanguine s'est très modifiée :

- taux de prothrombine 100 %
- taux de fibrine : 4 gr 30
- plaquettes : 212.000
- au thromboelastogramme on constate un allongement de la ligne de départ et un aplatissement de la courbe en diapason



Il semble qu'il y ait une aggravation des troubles protéiques ayant provoqué un épistaxis. Un nouveau médullogramme aurait peut-être montré aussi des modifications.

OBSERVATION N° 8

CAL. François, 77 ans, entre dans le service le 17/10/1960 pour pneumopathie.

LES ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX sont négatifs

HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Asthénie, toux, expectoration se sont installées progressivement et c'est pour l'aspect social de la situation que le malade est hospitalisé.

EXAMEN.-

On est en présence d'un malade de 77 ans, amaigri, asthénique, pâle. Sa température est subnormale.

L'examen pulmonaire montre la présence de râles bronchiques dans les deux champs pulmonaires. Les crachats contiennent de nombreux bacilles de Koch et les radiographies pulmonaires révèlent la présence d'une tuberculose ulcéro-caséeuse des deux sommets.

Le coeur est atteint d'une myocardite hypertrophique qui se révèle à l'électrocardiogramme et les artères sont le siège d'une artériosclérose assez avancée.

Au point de vue digestif, en dehors de l'anorexie, il n'y a rien à signaler, le toucher rectal est normal. Les urines ne contiennent pas d'albumine et l'urée est à 0,44 g.

Le système nerveux est normal, l'examen du fond d'oeil montre des signes d'arteriosclérose.

Au point de vue hématopoïétique le foie et le rate sont de volume normal et on ne perçoit pas de ganglions anormaux.

EXAMENS BIOLOGIQUES.-

- Numeration :

Globules rouges : 3.960.000

Globules blancs 5.600

Polynucléaires 67

Basophiles 1

Lymphocytes 23

Monocytes 9

- Plaquettes 324.000

- vitesse de sédimentation : 25 - 60 - 100

- le myélogramme est presque normal

Série érythrocytaire :

proérythrocytes : 1

Erythro basophiles : 6

- acidophiles 28 59 %

- polychromatophilies 24

Série granulocytaire

Myeloblastes 9

- Éosinophiles 3 79 %

Métamyélocytes neutro 8

Polynucléaires - 27

- éosinophiles 2

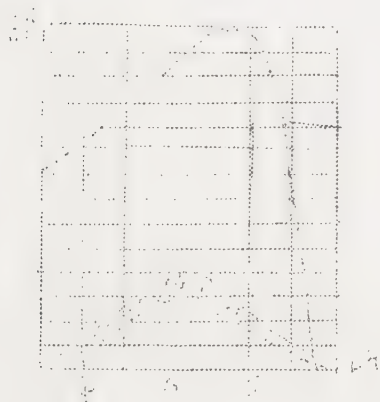
Série agranulocytaire :

Lymphocytes : 17

Histiocytes 2 21 %

Plasmocytes 2

C'est l'étude systématique de la fiche réticulo-endothé-
liale qui montre un pic au niveau des gam aglobulines de
14 g/l et entraîne l'étude des protéines plasmatiques.



Les protéines totales sont à 82 g/100 et le protéino-
gramme objective une hyperalphaglobulinémie à 27,7 %

Une ultracentrifugation faite au C.N.R.S. montre :

A : 65 %

G : 35 %

M : 10 %

Parmi les autres examens :

- cholestérol total : 1,89 g
- B.W. : négatif
- glycémie : 1 g

L'EVOLUTION se fait vers l'amélioration de l'état général sous l'influence des antituberculeux, mais les lésions tuberculeuses ne se ferment pas et restent bacillifères.

Le 19/2/61 le malade ressent une violente douleur épigastrique avec vomissements et collapsus mortel.

LA NECROPSIE. - pratiquée trop tardivement a empêché une étude histologique poussée :

Autolyse avancée des tissus prélevés.

Poumons : tuberculose pulmonaire bilatérale avec symphyse pleurale gauche avancée.

Les prélèvements montrent la silhouette de formations tumorales qui détruisent la paroi des bronches et envahissent le parenchyme pulmonaire. Quelques nodules métastatiques sont visibles dans de petits ganglions peribronchiques.

Foie : Importante congestion des capillaires sinusoides. Assez nombreuses vacuoles et stéatoses dans les cellules des travées.

Rate : importante congestion des sinus veineux

Reins : présence d'un petit foyer d'hémorragie paraissant localisé au voisinage de la paroi du bassinot.

Prostate : il existe un épithélioma glandulaire qui infiltre la glande au voisinage des cellules séminales.

OBSERVATION N° 9

Cette observation a la particularité de montrer la regression de l'hypergammaeuglobulinemie accompagnant la guérison de la maladie.

C'est un jeune militaire de 22 ans, NIQ. Claude, sans antécédent notable qui se présente avec un ictère sans signe infectieux ni digestif le 28 - 1 - 1960

L'examen physique montre une légère coloration des conjonctives et de la peau, des urines foncées et un foie normal.

LES EXAMENS DE LABORATOIRE révèlent :

la présence de sels et pigments biliaires dans les urines,
cholestérol 2,50 g

bilirubine 15 mg

Tests de labilité plasmatique très perturbés

Mac Lagan 57 unités Vernes

Hanger + +

Gros 78 unités Vernes

Rouge Colloïdal + +

Kunkel phénol 28 unités Vernes

A l'électrophorèse une hyperalpha 2 globuline.

La fiche réticulo-endothéliale montre une augmentation nette des gammaeuglobulines. On conclut à une hépatite infectieuse.



Un traitement par hépatothérapie et urotropine est institué, au bout de 15 jours, survient un épisode fébrile à 38° l'accompagnant une nouvelle poussée ictérique avec prurit poussée qui s'atténue ensuite.

Au début de février, nouvelle remontée de la température et de la bilirubine à 88 mg alors que la fiche réticulo-endothéliale montre une diminution des gammaeuglobulines.

On institue un traitement par les corticoïdes (25 mg) la terramycine et les vitamines.

Mais, l'ictère continue à foncer. Le 18/2/60 la bilirubine est à 120 mg et la fiche réticulo-endothéliale montre une augmentation notable des gammaeuglobulines. Au point de vue général, l'état est bien conservé ainsi que l'appétit le foie est normal, l'ictère est intense.

A partir du 22/2/60, l'ictère commence à diminuer et la diurèse qui était aux environs de 1 litre augmente.

Le 1er mars, la fiche réticulo-endothéliale marque encore une augmentation plus importante des gammaglobulines.

Le 10/3/61 l'amélioration est très nette

- bilirubine 40 mg
- cholestérol 3,20 g
- diurèse 4 l

La fiche réticulo-endothéliale montre une augmentation des gammaglobulines. On diminue le cortancyl progressivement.

Le 29/3/61 l'ictère a presque disparu.

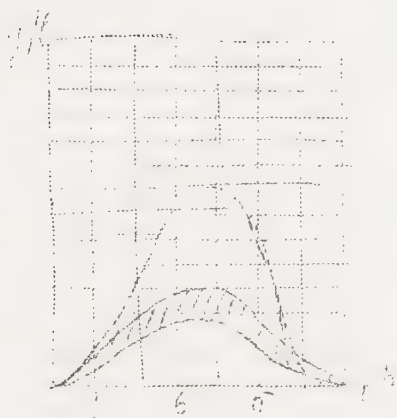
La bilirubine est à 15 mg, le cholestérol à 1 g 50

Les tests de labilité plasmatique sont devenus subnormaux et la fiche réticulo-endothéliale ne marque qu'une très légère hypergammaglobulinémie.

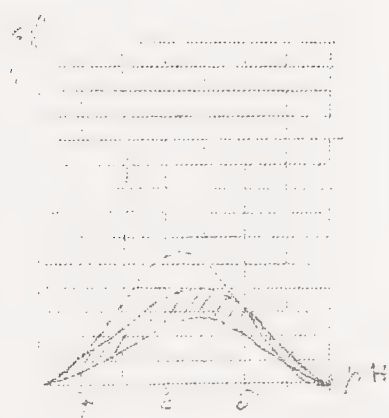
Le 30/3/61 le malade sort sans séquelles.

En conclusion, c'est un malade qui au cours d'un ictère par hépatite infectieuse a fait une hypergammaglobulinémie qui a regressé avec la guérison de la maladie. Devant cette forte hypergammaglobulinémie une ultracentrifugation a été pratiquée qui a montré :

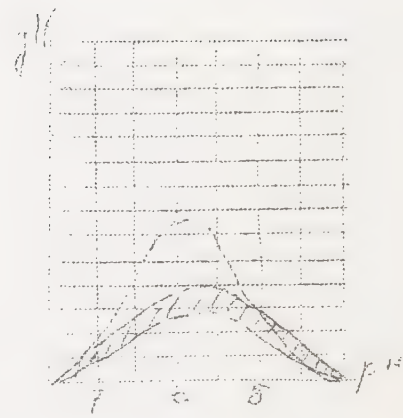
A = 50 % G = 40 M1 = 9 % M2 = 1 %



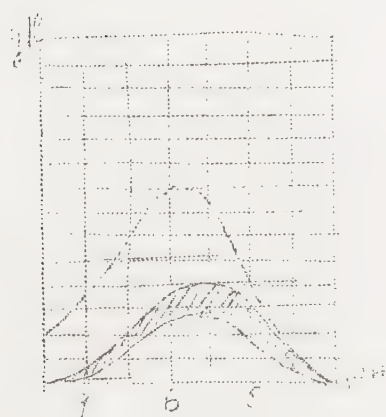
11/1/1960



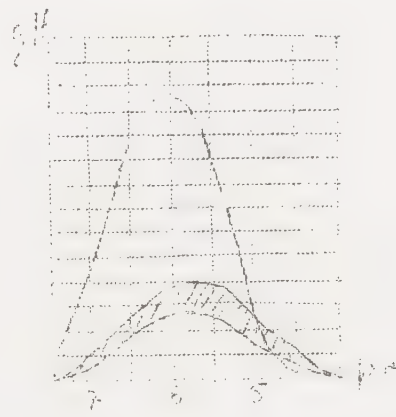
5/2/1960



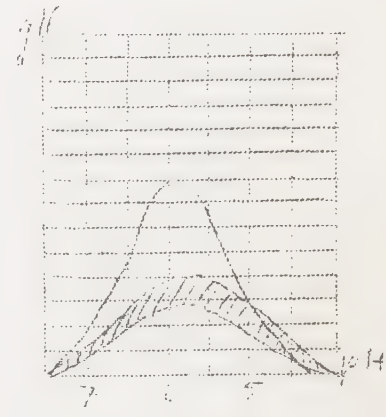
6/2/1960



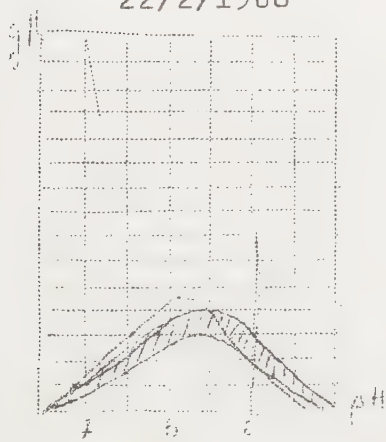
22/2/1960



1/3/1960



10/3/1960



29/3/1960

RESUME CLINIQUE DES OBSERVATIONS DES MACROGLOBULINEMIES AFRICAINES

NOI	MALADIE	RATE	FOIE	ANEMIE	LYMPHOCTOSE	EVOLUTION
EUB.	Rétinite	+	=	+	31 %	Etat Station.
N'GA	sténose du pylore	+	=	+	51 %	décès
MAK	M. E. G.	+	+	+	32 %	
N'BI	trypanosome	=	=	+	46 %	amélioration
BIUF	trypanosome	+	+	+	66 %	
MAY	M. E. G.	+	+			
PEY	M. E. G.	+	=	+	22 %	amélioration
FUT	M. E. G.	+	=	+	50 %	légère amélioration
ANAN.	M. E. G.	+	=	+	41 %	amélioration
GUB.	ulcères vari- queux	+	+			
VELAK.	cirrhose	+	+			
NAM.	M. E. G.	+	+			
KAT.	M. E. G.	+	+			

RESUME CLINIQUE DES OBSERVATIONS DES MACROGLOBULINEMIES AFRICAINES (Suite)

NUM	MALADIE	RATE	FOIE	ANEMIE	LYMPHOCYTO E	EVOLUTION
VELINUJ.	M.E.G.	+	+	+	+	
J. BA.	M.E.G.	+				
N. D.	M.E.G.	+	+	+	60 %	
GOR.	M.E.G.	+	+	+	44 %	
BEH.	M.E.G.	+	+			
HAN.	M.E.G.					
RASA	Nephrite					

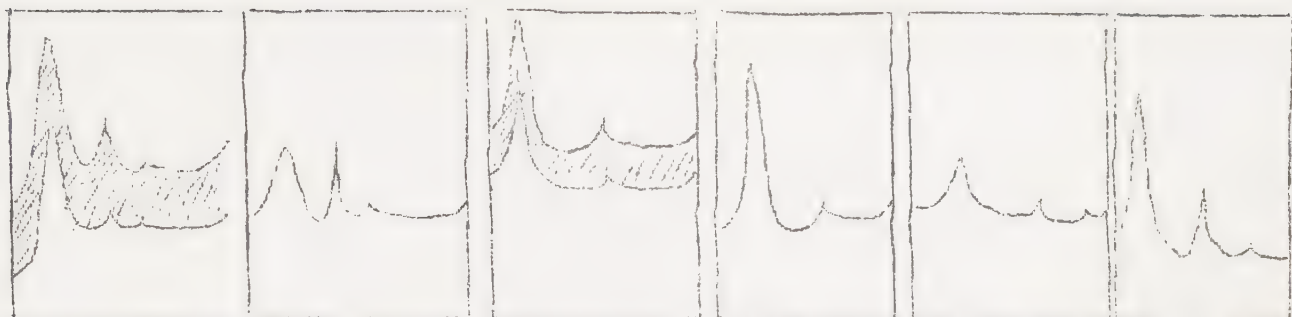
(M. E. G. = mauvais etat general).

EXAMENS DE LABORATOIRE DES MACROGLUBULINES AFRICAINES

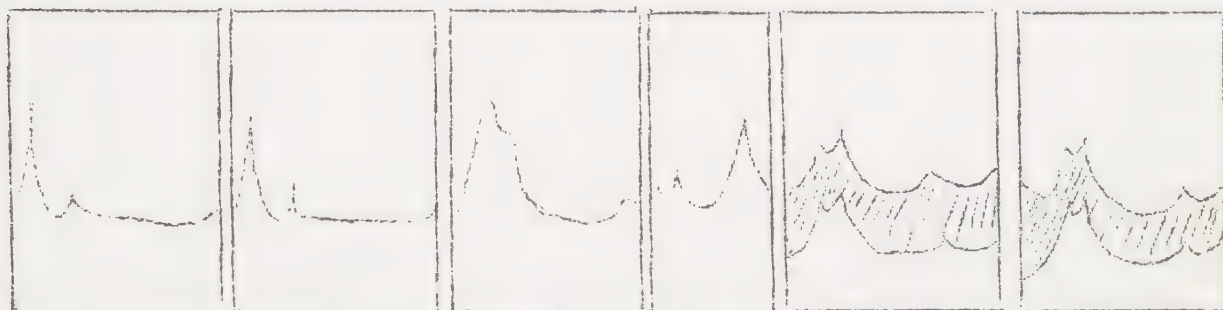
NOM	PROTEINES	FRE	MACROS.	MOELLE	RATE	FOIE	CHOLESTEROL	URINES ALBUMINE
DJO.	70g (y = 1,7%)	17 g/l	20 %	+	+	+	,85 g/l	
N'GAK.	84g (y = 45%)	16 g/l	13 %	+			0,87 g/l	0,25 g
MAK.		14 g/l	13 %					
N'DI.	83g (y = 51%)	8 g/l	10 %					
POF.	90g (y = 53 %)	15 g/l	13 %					
NAY.	104g(y = 54%)	22 g/l	26 %					
PEY.	74g (y = 44%)	20 g/l	24 %	+ plasmocytes			1,22 g/l	1 g
FUT.	123g(y = 43%)	17 g/l	15 %	0		+	1 50 g/l	1,50 g
MAN.	104g(y = 52%)	22 g/l	30 %	+ plasmocytes		+	1,05 g/l	0,20 g
JELAUJ.	96g(y = 48%)	20 g/l	9,5%					0,25 g
J BA.	86g	16 g/l	10 %					
N'Da.	90g	11 g/l	14 %					
GOR	102g(y = 60%)	10 g/l	11 %					
B-H	78g(y = 51%)	14 g/l	21 %					
HAM	100g(y = 40%)	7 g/l	9 %					
RASA	65g	16 g/l	17 %					

(y = gammaglobuline)

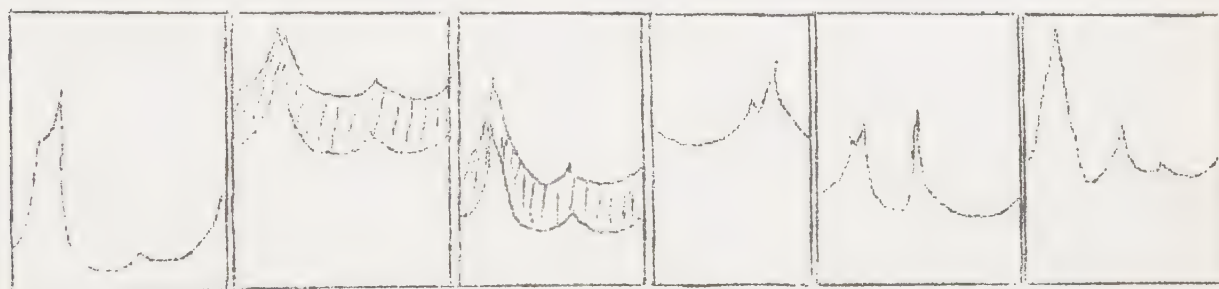
DIAGRAMMES D'ULTRACENTRIFUGATION



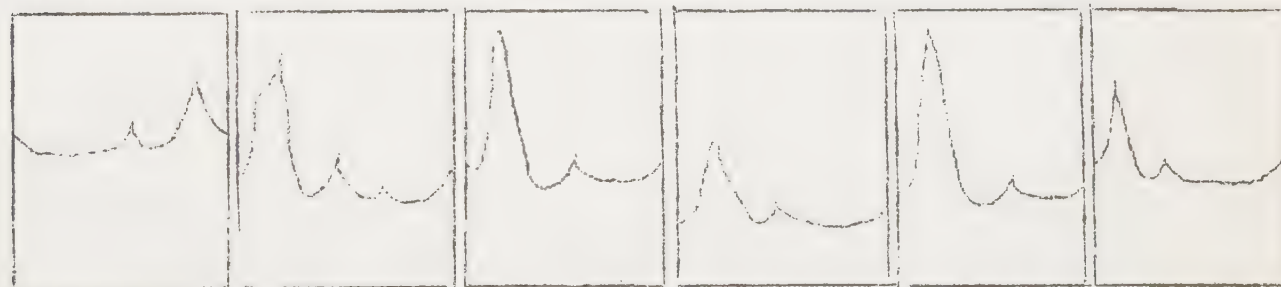
CHI. René MI. Jean DU. Jeannine RHA. Pierre BIC. Alph. ECK. René



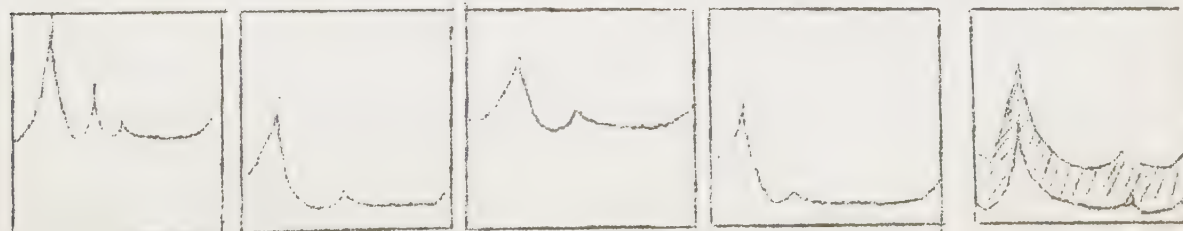
BO. Marcel CAL. Fr. NIQ. Claude DJO. N'GAK. MAK.



N'BIM BOF. MAY. BEY. FOT. ANAN.



GUB. VELAKR. MAM. KAT. J. BAR. VELAN.



N'D. GOR. BEH. HAMAD. KASAN.

TABIEAU CLINIQUE

Tous ces malades ont un lien commun : la découverte d'une macroglobulinémie prouvée par ultracentrifugation : cet examen a été demandé sur la présence d'une forte augmentation des gammaglobulines à la fiche réticulo-endothéliale.

D'autre part, nous avons divisé ces malades en deux groupes, six d'entre eux présentent les symptômes d'une hémopathie maligne, alors que chez les trois autres européens la macroglobuline a été découverte fortuitement accompagnant une autre maladie. Chez les Africains, le syndrome est assez uniforme mais banal en Afrique.

Ces malades sont assez différents sur le plan clinique

Nous avons parmi les européens huit hommes et 1 femme, chez les Africains cinq femmes et quinze hommes.

L'âge chez les Européens est avancé : 59, 76, 60, 65, , 61, 77 ans, mais deux d'entre eux ont ressenti les premiers symptômes à 30 et 40 ans ; le dernier fait son service militaire. Chez les Africains les malades ont moins de 50 ans.

Les signes qui les ont amenés à consulter sont une asthénie intense qui survient assez rapidement chez des personnes très actives dans quatre cas sur huit ; deux fois

des épistaxis, deux fois des épisodes infectieux, une fois un ictère. Chez les Africains, c'est aussi l'asthénie qui les fait consulter dans la grosse majorité, parfois des douleurs, jamais des hémorragies.

La macroglobulinémie néoplasique

Ces malades sont marqués par l'aggravation inéluctable de leur maladie.

Etat général.-

Les six premiers malades sont pâles et asthéniques à des degrés divers suivant le stade de leur maladie ; souvent l'embonpoint est conservé. Les n° 1 et 5 ont présenté des épisodes d'œdème des membres inférieurs que l'on peut attribuer pour le premier à une insuffisance rénale, pour le second au profond déséquilibre protéique globulaire. La fièvre en dehors des épisodes infectieux et des chocs post-transfusionnels est fréquente surtout à la fin de l'évolution c'est une fièvre difficilement réductible par les corticoïdes.

Le système réticulo-endothéliale.-

Ce sont les ganglions qui sont le plus souvent modifiés : dans les observations 1,3,4 et 6, il existe des adénomégalias périphériques fermes, non adhérentes, non douloureuses sauf chez le n° 6 où elles sont entourées d'une péri-adénite. Nous n'avons pas trouvé de ganglions médiastinaux à la radiographie. Notre premier malade présente cliniquement

des adénopathies mésentériques. Enfin, l'autopsie du n° 2 a montré la présence de ganglions rétropancréatiques. Les ganglions très gros peuvent regresser partiellement sous l'influence des corticoïdes.

Le foie et la rate sont souvent légèrement augmentés de volume, le foie dépasse de un travers de doigt le rebord costal et la rate est à peine palpable dans les observations 1, 3, 4, 6. Ce sont les mêmes malades chez qui l'on trouve à la fois une intumescence adéno-hépto-splénique.

Les manifestations hémorragiques.-

Elles sont discrètes dans deux de nos cas : le n° 6 présente des épistaxis brèves mais espacées et le n° 3 des épistaxis, des rectorragies et des ménometrorragies également intermittentes. Par contre, chez notre malade n° 5 les hémorragies de toute sorte dominant le tableau clinique rendant le malade invalide depuis 14 ans : saignements du nez, des gencives, oculaires (rétinienne, du corps vitré, sous-conjonctivale), de l'oreille moyenne donnant une surdité, hématomas sous-cutanés, hématurie d'origine prostatique, hématurie importante sans lésion organique visible radiologiquement, enfin, chaque piqûre est le siège d'un saignement difficile à tarir. Ces hémorragies surviennent par crises durant 8 ou 15 jours, mais pouvant laisser le malade tranquille 1 à 2 mois et même plusieurs mois au début de l'évolution.

Les manifestations rénales.-

Un seul de nos malades sur six, le n° 1, présente une insuffisance rénale progressive due à sa macroglobulinémie : au début de sa première hospitalisation, il présentait une albuminurie de 0,30 g avec une urée normale. Deux ans après, l'albuminurie monte à 2,50 g avec une cytologie des urines normales, l'urée augmente progressivement, des œdèmes apparaissent. Les épreuves rénales sont très perturbées, il n'existe pas d'albuminurie de Bence-Jones. L'électrophorèse des urines montre que cette protéine est composée en grande partie de gammaglobuline. L'ultracentrifugation des urines concentrées ne retrouve pas de macroglobuline.

Manifestations pleuro-pulmonaires.-

Dans nos observations elles sont toutes d'origine infectieuse : épisodes broncho-pneumoniques avec fièvre, expectoration purulente, foyers de râles sous-crépitaux se renouvelant périodiquement, sans image radiologique, chez nos malades n° 1, 3, 5, bronchite chronique avec emphyseme chez le malade n° 6. Dans notre observation n° 2 on retrouve une congestion pulmonaire bilatérale et une pleurésie purulente à pneumocoques ; l'épanchement se stérilise avec le traitement mais se renouvelle. Son examen cytologique montre la présence de polynucléaires et de lymphocytes : A l'électrophorèse on constate une importante quantité de gammaeuglobulines. A l'examen anatomo-pathologique on observe une importante infiltration cellulaire, dans la plèvre, faite en majorité d'histiocytes, de lymphocytes et de plasmocytes.

Manifestations osseuses.-

Notre malade n° 5 a présenté des fractures de côtes à la simple pression d'un objet sur le thorax. Les radiographies de tout le squelette n'ont pas montré de geodes ou d'anomalies spécifiques, mais une ostéoporose prononcée, diffuse du thorax et de la colonne vertébrale. Le malade n° 6 se plaint aussi de douleurs lombaires, mais il n'existe qu'une banale arthrose avec ostéophytose à la radiographie.

Autres manifestations.-

- cardio-vasculaires.-

Un seul de nos malades le n° 6 se plaint de troubles vasomoteurs : mais sensibles au froid, crampes dans les mollets, crises d'angor d'effort avec ondes T négatives à l'électrocardiogramme. Tous ont une tension artérielle normale et aucun ne présente de cardiopathie.

- nerveuses.-

Notre malade n° 5 présente une abolition des réflexes tendineux, sans trouble trophique, sans paralysie, sans trouble de l'équilibre ni de la coordination. La diminution de l'acuité visuelle et auditive sont des séquelles hémorragiques.

Les lésions du fond d'oeil sont retrouvées chez deux de nos malades, les n° 3 et 5 : ce sont des lésions circulatoires : vaisseaux tortueux et dilatés et des lésions des capillaires : petites hémorragies et flou du bord nasal des papilles.

Evolution et pronostic.-

Parmi nos six malades deux sont décédés : l'une, le n° 3, au bout de dix ans d' evolution à partir des premiers symptômes d'asthénie et d'hémorragies dans un tableau d'anémie et d'hyperthermie, l'autre, le n° 2, huit mois après un premier épisode infectieux grave, dans un tableau de cachexie et d'insuffisance respiratoire aiguë. Un troisième malade, le n° 5, est dans sa période terminale avec une anémie intense et une température hectique, mais évolue depuis 1946 date des premières épistaxis.

Les trois autres malades sont suivis, le n° 1 depuis quatre ans, le n° 4, depuis deux ans, le n° 6 depuis un an.

L'évolution de tous les malades est marquée par des poussées évolutives avec intumescence ganglionnaire, aggravation de l'anémie, fièvre et oedème, parfois épisode pulmonaire infectieux ou épisode hémorragique mais ces poussées sont stabilisées par les corticoïdes, les transfusions et les antibiotiques, et laissent le malade affaibli mais encore actif.

Les transfusions sont souvent mal supportées : chez nos malades 1, 3 et 5, elles provoquent à chaque fois une réaction hyperthermique avec frisson, parfois éruption urticarienne chez le n° 1 poussée d'urde. Chez notre malade n° 3 on a trouvé la présence d'agglutinines irrégulières anti E, anti $\bar{c}$ et anti -jk cependant les transfusions de sang frais

du groupe O c + $\bar{c}$ D + E - n'empêchaient pas l'apparition des chocs. D'autre part, transfusions de sang et de purr e globulaire n'améliorent que très peu et très transitoirement l'anémie : tout au plus stabilisent-elles pour un temps la déglobulisation.

Nos six premiers malades présentent donc une évolution semblable : maladie chronique faite de poussées évolutives aboutissant à la cachexie et à l'anémie intense si elle n'est pas interrompue par un épisode infectieux ou hémorragique grave.

La macroglobulinémie symptomatique

Par opposition à ces derniers, les trois autres malades présentent le tableau clinique et l'évolution caractéristique de leur maladie :

Le n  8 est une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse chez une misère physiologique décédé d'un collapsus d'origine inconnue.

Le n  9 est une hépatite virale avec hypergamma globulin mie et macroglobulinémie transitoire avec la maladie.

Chez le n  7 la macroglobulinémie accompagne un emphysème pulmonaire, mais son dernier séjour hospitalier est marqué par une hémorragie qui pourrait traduire l'aggravation de la macroglobulinémie et son évolution vers une maladie grave.

Chez les Africains, le tableau est assez uniforme fait d'asthénie, d'amaigrissement et d'anémie, de douleurs diffuses, ils ont tous une très grosse rate qui ne les gêne pas et souvent un gros foie ; ils présentent parfois des douleurs diffuses et de la fièvre. Parmi les maladies concomitantes on trouve deux trypanosomases, une cirrhose et une néphrite. On ne retrouve pas d'hémorragies, ni de ganglions en dehors des trypanosomes. Très souvent ils présentent une légère albuminurie sans insuffisance rénale.

Les trypanosomés sont améliorés par le traitement. Deux d'entre eux présentant une macroglobulinémie à plus de 20 % sont améliorés et voient leur taux de macroglobulinémie diminuer par un traitement héparinique. Ces deux malades pourraient se rapprocher de nos premiers malades européens par la présence d'une lympho-plasmocytose médullaire.

Ce tableau clinique chez les Africains est assez banal : l'hypertrophie splénique est fréquente dans ces pays où l'infection est à l'état endémique. Cette splénomégalie, avec ou sans macroglobulinémie, a une évolution qui est liée, dans ces pays tropicaux, aux agressions infectieuses et parasitaires et aux mauvaises conditions de vie.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Les hematies.-

Chez nos six premiers malades l'anémie est constante, plus ou moins importante suivant la période de l'évolution : c'est une anémie normochrome aux environs de 3.000.000 de globules rouges ; ce chiffre peut s'abaisser énormément au cours des poussées évolutives (800.000 chez nos observations 3 et 5). Cette déglobulisation est parfois due en partie aux hémorragies, mais elle est surtout liée à l'envahissement lympho-reticulaire de la moëlle ou à l'aplasie médullaire car on retrouve peu d'erythroblastes. Chez certains enfin, elle peut être due à une hémolyse : on retrouve parfois la présence d'agglutinines froides anti-hématies.

Chez les Africains, l'anémie est intense malgré un médullogramme riche en érythroblastes, elle est attribuée à un hypersplénisme : en effet la durée de vie des globules rouges marqués au chrome radioactif est très diminuée.

Enfin, chez notre malade n° 8 l'anémie peut être liée à un déficit alimentaire d'une part et à sa tuberculose d'autre part.

La leucocytose.-

Elle est variable : chez trois de nos malades, 1, 4 et 6, elle est normale avec augmentation notable lors des poussées infectieuses : chez les malades 2 et 3 elle prend un aspect leucémique mais ne dépasse pas 20.000. Chez le n° 5 elle est basse, autour de 4.000 globules blancs.

La formule est souvent perturbée : chez les malades 2 et 3 elle est nettement inversée à prédominance des lymphocytes. Dans les observations 1, 4, 5 et 6, la lymphocytose est nette mais non supérieure à la polynucléose. Cette lymphocytose s'accompagne souvent de la modification de l'aspect des lymphocytes : rapport nucléoplasmatique augmenté, noyau tourmenté parfois avec un nucléole; cytoplasme très mince, d'autres fois ils prennent un aspect plasmocytoïde.

Chez nos deux autres malades, la numération et la formule sont normales.

Par contre, chez les Africains, la formule est aussi souvent perturbée : leucocytose normale avec une éosinophilie forte et une lymphocytose de 40 à 60 %.

Troubles d'hémostase.-

Les hémorragies sont présentes trois fois sur six de nos malades. Mais chez certains autres des troubles des facteurs de la coagulation existent sans qu'il y ait d'hémorragies.

- facteurs plaquettaires.-

Chez deux de nos malades, les n° 3 et 4, il existe un fort abaissement du taux des plaquettes entre 25.000 et 100.000 chez le n° 3 et entre 60.000 et 120.000 chez le n° 4. Pourtant le n° 3 présente de nombreuses hémorragies avec allongement du temps de saignement à 10 mn alors que chez le n° 4 on ne note pas d'allongement du temps de saignement. Le signe du lacet est négatif et ni l'un, ni l'autre ne présente de purpura.

- facteurs plasmatiques.-

Les malades 5 et 6 ont des taux plaquettaires normaux et les troubles constatés sont principalement liés à une diminution de la fibrinémie. Le temps de la coagulation est allongé respectivement à 15 mn et 12 mn. Le temps de saignement est également allongé à 14 mn chez le n° 5 mais normal chez le n° 6.

Dans l'observation n° 5 où le syndrome hémorragique domine, on constate également une hypocoagulabilité au test à l'héparine, un taux de prothrombine à 75 %, un taux de fibrine descendant jusqu'à 1 gr 50.

Son thromboélastogramme objective un segment initial très allongé et une courbe en diapason très aplatie. Ce malade par ailleurs ne présente pas de signes d'insuffisance hépatique : l'épreuve à la bromo-sulfone-phtaléine est normale. Enfin, il accuse une importante fragilité capillaire mesurée à l'angéiostérémètre.

Les malades 1 et 2 n'ont aucun trouble hémorragique. Cependant le thromboélastogramme du premier est modifié : allongement du segment r et k donc diminution du complexe prothrombinique ; la rétractilité du caillot est normale. Chez le malade n° 2 est apparue en fin d'évolution une phlébite qui a été traitée par l'héparine et les anticoagulants de synthèse mais une hémorragie pleurale très abondante a causé le décès ; sans doute existait-il un trouble latent de la coagulation qui a été révélé par les anticoagulants comme le montre la première observation.

Le malade n° 7 emphysémateux chronique avec une faible proportion de macroglobuline a fait un épistaxis prolongé et spontané : les examens ont mis en évidence un taux de prothrombine à 75 % et le thromboélastogramme un allongement de r + k et un aplatissement de la courbe analogue à celle du malade n° 5.

ETUDE ANATOMIQUE

Nos documents anatomo-pathologiques sont limités à une autopsie, trois biopsies ganglionnaires, six ponctions sternales et une ponction biopsie du foie.

La moëlle.-

Chez quatre de nos malades les n° 1, 2, 3 et 4 la moëlle est très riche alors qu'elle est pauvre en cellules chez le n° 5. Les éléments érythroblastiques sont rares. La lignée myelocytaire est souvent diminuée. Il existe par contre un envahissement lymphocytaire (n° 1, 3 et 4) : ces lymphocytes sont atypiques, parfois groupés en amas avec un cytoplasme très mince, un noyau plus ou moins déformé, le rapport nucléoplasmatique augmenté. Cette prolifération évoque un aspect leucémique.

Chez le n° 5 dans une moëlle hypoplasique on trouve des lymphocytes de taille plus élevée avec un cytoplasme minime et un noyau à chromatine périphérique avec un gros nucléole vacuolisé.

Chez le n° 2 et le n° 6 les cellules ont un aspect proche du plasmocyte et contiennent des vacuoles P.A.S. +

Chez aucun malade on ne constate la présence de monstruosités cellulaires.

A côté de ces six malades, les deux malades suivants n° 7 et 8 ont dans leur médullogramme une lymphocytose supérieure à la normale de l'ordre de 20 %, ces lymphocytes sont normaux.

Chez les Africains, il existe aussi chez tous ceux atteints de macroglobulinémie supérieure à 20 % une plasmocytose anormale.

Les ganglions.- (N° 1, 2, 3, 4 et 6)

La structure est en général conservée : les travées conjonctivo-vasculaires et les sinus lymphatiques sont encore visibles. Mais, ils sont envahis par la prolifération de cellules lymphe-réticulaires qui font disparaître les centres germinatifs. Ces cellules sont parfois amassées en placards et débordent la capsule envahissent le tissu périganglionnaire.

Le foie et la rate.-

Le foie, à l'autopsie du n° 2 et à la ponction du n° 1 est le siège de foyers d'infiltration lymphocytaire et plasmocytaire périportaux. Seul le n° 2 présente une sclérose interstitielle.

La rate présente une destruction des corpuscules de Malpighi par l'hyperplasie cellulaire et il se fait une forte imprégnation des fibres réticuliniques par le P.A.S.

Dans le foie et la rate des Africains on peut trouver des zones d'infiltration lymphocytaire mais le plus souvent la rate énorme ne montre qu'un état congestif avec hypertrophie de la pulpe rouge et le foie une hypertrophie réticulo-endothéliale.

- on ne note pas dans le rein de notre autopsie de lésions spécifiques en dehors de la présence de cylindres rouges après coloration par le r actif de Schiff.
- le poumon, la plèvre, le coeur, les surrénales, les testicules sont également le siège d'infiltration cellulaire polymorphe avec prédominance de lymphocytes et de plasmocytes présentant souvent des granulations ou des lacunes de substance P.A.S. +.

Association avec une tumeur maligne.-

Les examens cliniques de nos malades n'ont pas permis de découvrir de tumeur néoplasique. Seule l'autopsie a montré la présence d'un cancer de la prostate chez notre malade n° 2 et d'un cancer de la prostate et des bronches chez notre malade n° 8 tuberculeux.

L'hypothèse du pouvoir cancérigène de la Macroglobuline a été souvent évoquée. Mais, on connaît la fréquence du cancer de la prostate découvert à l'autopsie des gens âgés n'ayant pas présenté de signes cliniques et l'association du cancer des bronches à la tuberculose ; il est donc difficile de lier la présence de ces cancers à la macroglobulinémie.

TABLEAU BIOLOGIQUE

Tous ces malades ont un équilibre du sérum très perturbé, soupçonné par la vitesse de sédimentation presque toujours augmentée à plus de 100 mm. Ces anomalies protéiques sériques sont confirmées par les diverses épreuves biologiques pratiquées.

- la fiche réticulo-endothéliale pratiquée systématiquement dans le service du Professeur ARON a permis de découvrir sur 4.000 serums neuf cas de macroglobulinémie. Ces neuf malades avaient un test de Sia positif. La fiche réticulo-endothéliale est une méthode plus nuancée mesurant la quantité de protéines précipitées suivant le pH de la solution la précipitation commence à un pH 9,5 - 10, augmente progressivement jusqu'à un pH 6 puis diminue brutalement. Parmi nos malades, les n° 1, 3, 4, 5 et 6 ont une fiche dépassant le plafond du diagramme normal, c'est-à-dire une quantité de gammaeuglobuline supérieure à 15 g/l à pH 6, les autres ont une courbe inférieure mais supérieure à 5 g.l. Chez les Africains, la courbe de Sandor est comparativement plus élevée que celle des Européens, mais déjà à l'état normal leur taux de gammaeuglobuline est supérieur.

- le taux de protéines totales est très augmenté : n° 1 : 96 g/l - n° 2 : 97 g/l - n° 3 : 94 g/l - n° 4 : 87 g/l - n° 5 plus de 100 g/l - n° 6 : 74 g/l.
- l'électrophorèse : les électrophorèses sur papier des six premiers malades sont très semblables : les albumines sont très diminuées, réduites à une tache pâle, les alphaglobulines et les betaglobulines sont normales, au niveau des gammaglobulines existe une tache très dense, étroite à bords en dents de scie au milieu de la tache large des gammaglobulines normales. La courbe donne donc un pic d'albumines réduit de moitié et un pic de gammaglobulines haut et étroit : les proportions de gammaglobulines sont respectivement de : n° 1 : 47,4 % - n° 2 : 58,4 % - n° 3 : 45 % - n° 4 : 36,8 % - n° 5 : 54 % - n° 6 : 47,5 %

Les électrophorèses faites avec le réactif de Schiff à l'ac de périodique montrent également une tache dense au niveau des gammaglobulines qui sont riches en glucides. Par contre, la tache des gammaglobulines se colore mal au noir Soudan, elles sont donc pauvres en liaisons lipidiques.

Les trois derniers malades ont une électrophorèse peu modifiée : le n° 7 a une courbe normale au début, mais marque à son dernier séjour, une augmentation de gammaglobulines.

Le n° 8 présente également une augmentation de gammaglobulines. Ces deux courbes révèlent un pic large en dôme.

Chez le n° 9 l'électrophorèse a une simple augmentation transitoire des alphaglobulines.

Chez les Africains le taux de protéines totales est très élevé 80 g/l en moyenne et le taux des gammaglobulines est très important (48 % en moyenne) mais ce sont des sujets qui ont normalement une hypergammaglobulinémie à plus de 20 %. Le pic des gammaglobulines est haut et large.

Tous les sérums présentent une hyperviscosité nette et chez le n° 5 il existe une importante cryogelification qui gêne l'étalement et la lecture des lames de sang.

- l'électrophorèse en gel d'amidon. -

Elle met en évidence la présence de grosses molécules qui ne peuvent diffuser et précipitent dans la case de départ, est positive chez tous nos malades.

- l'immuno-électrophorèse met en évidence le pouvoir antigénique de la macroglobuline : quand on met en présence un sérum humain normal et un immun sérum antihumain on obtient après électrophorèse un certain nombre de traits de précipitation qui sont les couples antigènes-anticorps ; on a pu dénombrer parmi ces traits les gammaglobulines, les beta 1 et bêta 2 globulines, les alpha 1 et alpha 2 globulines et les albumines. Parmi les bêta 2 globulines, on distingue les bêta 2 A et les bêta 2 M ; ces dernières sont augmentées chez les macroglobulinémiques, Sander les nomme gam a 1 globulines. Chez nos malades trois immuno-électrophorèses seulement ont été faites (observations 1, 3, 5)

elles montrent toutes une précipitation importante dans la case de départ ; seul le n° 5 présente une augmentation des bêta 2 M globulines.

Cette modification de l'immuno-électrophorèse est donc difficile à mettre en évidence du fait du volume important de la macromolécule qui diffuse mal dans la gélose.

L'ultracentrifugation est alors l'examen qui affirme le diagnostic. Normalement, elle fait apparaître trois fractions : une fraction A de constante de sédimentation 4 US représentant 90 % des protéines, une fraction G de constante 7 US, de 6 à 15 % et une fraction M de 2 à 4 % de constante 16 US. Chez les macroglobulinémiques on constate une forte augmentation de G et surtout de la fraction M qui peut avoir plusieurs pics de constante différente. Pour Sandor un malade ne peut être considéré comme macroglobulinique que si le taux de la fraction M est supérieur à 7 % : en effet, la fraction M est composée d'alpha 2 M globuline pour 1,4 à 2 % et de bêta 2 M globuline pour 1,6 %. Dans les états inflammatoires où il peut exister une augmentation des gammaglobulines jusqu'à 50 %, le taux des bêta 2 M globulines augmente proportionnellement jusqu'à 5 %. Donc pour une portion de gammaglobulines de 50 % il faut un taux de plus de 7 % pour qu'il y ait une macroglobulinémie anormale.

Chez nos malades, les six premiers ont un taux très augmenté :

N° 1 : M1 : 15 % M2 : 2 %

N° 2 : M1 : 22 % M2 : 3 %

N° 3 : M1 : 25 % M2 : 5 % M3 : 1 %

N° 4 : M1 : 25 %

N° 5 : M1 : 41 % M2 : 7,5 % M3 : 0,5 %

N° 6 : M1 : 30 % M2 : 1 %

Chez les trois derniers européens :

n° 7 : M1 : 9 % M2 : 1 %

N° 8 : M1 : 10 %

N° 9 : M1 : 9 % M2 : 1 %

Chez les malades africains le taux de macroglobulines varie entre 10 % et 20 % sauf pour trois malades qui ont 25, 24 et 26 % et dont les faits hématologiques histologiques se rapprochent des cas européens.

Les lipides ont été peu étudiées :

Le cholestérol est généralement bas autour de 1,50 g chez les six premiers malades, les trois derniers ont un cholestérol normal. Par contre, tous les malades africains ont un cholestérol inférieur à 1, 50 g.

PROBLEMES POSES PAR LA MACROGLOBULINEMIE

PROBLEME DIAGNOSTIC

De par la multiplicité des aspects cliniques auxquels elle s'associe la macroglobulinémie ne peut être diagnostiquée sur le syndrome clinique. D'autre part, aucun symptôme n'est pathognomonique de la maladie.

Chaque syndrome rencontré peut être rattaché à une maladie :

- hémopathie maligne : leucémie lymphoïde chronique aleucémique
 - leucose
 - myélome
 - lymphosarcome
 - réticulose
 - agranulocytose
- cancer
- maladie inflammatoire : cirrhose
 - polyarthrite noueuse
 - lupus érythémateux
 - spléno-mégalie africaine

- maladie infectieuse : syphilis
tuberculose
kala azar
trypano-somiose
hépatite virale
toxoplasmoses, etc..
- maladie allergique - anémie hémolytique

Toutes ces affections ne s'accompagnent pas en général de modifications protéiques très marquées : certaines ont une hypergammaglobulinémie légère (cirrhose, maladie du collagène) ou accusée (myélome). Certains signes peuvent faire soupçonner la dysprotéinémie : les hémorragies, les infections graves et répétées, les troubles dûs à l'hyperviscosité du sang : syndrome de Raynaud cryogélification du sang. Mais, souvent, ce n'est que l'étude systématique des protéines sériques qui amène la découverte de la dysprotéinémie. L'augmentation des protéines totales, la perturbation de l'électrophorèse avec l'augmentation importante des gammaglobulines, l'accélération de la vitesse de sédimentation, l'augmentation des gammaeuglobulines à la fiche réticuloendothéliale prouvent la présence du déséquilibre protéique.

La macroglobulinémie peut être soupçonnée sur l'intensité des perturbations protéiques que l'on n'a rencontré que chez ces malades.

- les protéines augmentées à 80 g et même plus de 100 g/l
- les gammaglobulines à plus de 50 % à l'électrophorèse

- l'hypergammaglobulinémie à plus de 15 g/l
- l'immunoélectrophorèse montrant l'augmentation de la bêta 2 M globuline et la précipitation dans la case de départ.

Mais, seule, l'ultracentrifugation qui demande un appareillage perfectionné prouve la présence de la macroglobulinémie : on trouve une importante augmentation de 20 à 50 % et même 80 % de la fraction M de vitesse de sédimentation. de 16 unités Svedberg en moyenne.

L'association de ces troubles protéiques importants avec un syndrome clinique évoquant une hémopathie maligne par la présence d'une infiltration cellulaire néoplasique de type lymphoréticulaire représente une entité clinique que Waldenström a décrit le premier en 1944.

Certains aspects cellulaires de cette maladie peuvent la rapprocher soit du myélome, soit de la leucémie lymphoïde ou des réticulo-sarcomes. On pense alors que ce sont des formes de transition entre ces différentes affections d'évolution mortelle.

Il existe aussi ces formes qui ont un aspect cellulaire typique et un syndrome biologique important mais un taux de macroglobulinémie bas ou de vitesse de sédimentation basse il se pose alors le problème des erreurs d'ultracentrifugation dues au solvant qui étant complexe peut influencer sur la macroglobuline.

D'autres observations sont décrites où l'infiltration cellulaire a simplement un aspect réactionnel, où le

syndrome biologique n'a pas le caractère monstrueux et la macroglobuline est peu importante : on ne peut alors parler de maladie de Waldenström. Elle accompagne en général une maladie connue atteignant le système réticulo-endothélial, ce qui fait penser à une macroglobulinémie d'origine réactionnelle. Dans certains cas la macroglobulinémie peut diminuer avec le traitement en même temps que la réaction cellulaire qui l'accompagnait (trypanosomiase, hépatite virale, traitement par l'héparine de deux cas africains) : il est alors difficile de dissocier la macroglobuline de la réaction cellulaire donc de son origine inflammatoire.

Le problème diagnostique reste malgré tout difficile entre une maladie de Waldenström et macroglobulinémie réactionnelle : soit que le syndrome biologique important par rapport à l'infiltration cellulaire fasse penser à un foyer caché, soit que la dysprotéinémie augmente au cours de l'évolution et pose le problème d'une maladie de Waldenström au début.

PROBLEMES PATHOGENIQUES

Beaucoup de symptômes de la macroglobulinémie découlent de l'envahissement lymphoréticulaire, la macroglobulinémie étant une maladie systématique : c'est ainsi que s'expliquent l'hépatomégalie, la splénomégalie, les adénomégalies, certaines atteintes nerveuses, etc..

- l'anémie.-

L'invasion de la moëlle osseuse peut entraver l'érythropoïèse et provoquer l'anémie. Mais elle n'est pas la seule en cause. Chez les malades africains où la moëlle présente une érythroblastose médullaire, on a attribué l'anémie à une hémolyse spontanée par un hypersplénisme. On peut enfin invoquer la toxicité de la macroglobulinémie dans les moëlles hypoplasiques.

- les héorragies.-

L'étude de l'hémostase chez les macroglobulinémiques a montré une grande diversité de troubles aux différents stades de la coagulation.

La diminution des plaquettes peut avoir la même cause que l'anémie.

La perturbation des facteurs plasmatiques peut être la conséquence directe de la macro-molécule comme l'ont mon-

tré les expériences in vitro et in vivo : les injections de macro-molécules type dextran chez les choqués ont provoqué des hémorragies par baisse de fibrinogène avec allongement du temps de saignement et du temps de QUICK.

Enfin, la fragilité capillaire est aussi fréquente : elle peut être due à la stase par hyperviscosité sanguine, facteur d'anoxie cellulaire, ou à la toxicité de la macroglobuline sur l'endothélium vasculaire.

Ces hémorragies sont la cause de nombreux troubles nerveux : hémiplegiques, troubles oculaires et auditifs.

- les néphropathies.-

Les lésions du rein dans le myélome et la macroglobulinémie de Waldenström en dehors des infiltrations cellulaires ressemblent à celles de la néphrose lipoïdique : épaissement de l'endothélium des capillaires glomérulaires. La macroglobuline a donc vraisemblablement une action toxique sur les capillaires rénaux qui épaississent leur paroi et modifient leur perméabilité d'où passage dans l'urine des grosses molécules comme les gammaglobulines et même parfois les macroglobulines. Mais l'atteinte n'est pas constante, on la trouve seulement dans 20 % des cas d'après la statistique de MICHON et Collaborateurs.

- les infections.- sont graves et répétées chez certains macroglobulinémiques qui ont une résistance affaiblie contre les germes. Il existe une diminution de la lignée granulocytaire dans la moëlle qui peut être la cause d'une diminution

de la réaction à polynucléaires. Mais, surtout, les gamma-globulines, support des anticorps, sont anormalement augmentées et modifiées et le taux des anticorps diminué ainsi que le prouve la chute du pouvoir bactéricide du sang. Les macroglobulinémiques, fait apparemment paradoxal, se comportent comme des agammaglobulinémiques (VARGUES)

Les épanchements.-

La macroglobuline sécrétée en grande quantité dans les tissus arrive à provoquer des lacunes P.A.S. positives dans les ganglions par exemple. Certains épanchements pleuraux qui se renouvellent malgré les ponctions répétées et les corticoïdes, sont sans doute dûs à la prolifération des cellules lympho-réticulaires contenues dans la plèvre comme le confirme l'analyse histologique.

Conclusion.-

Les symptômes sont donc dûs d'une part à l'infiltration lympho-réticulaire qui peuvent atteindre tout le tissu réticulo-endothéliale, fait participer tous les organes à la maladie, d'autre part, à la présence de la macroglobuline qui agit sur la coagulation d'une façon complexe.

PROBLEMES ETIOLOGIQUES

L'existence dans le serum d'une macroglobuline peut témoigner soit d'une production exagérée de gammaglobuline, qui sursaturée, se polymériserait ou d'une production anormale de type malin. Ces deux théories ont chacune leurs partisans.

Les théories néoplasiques d'une part, et inflammatoires d'autre part, s'appuient sur des faits biologiques :

- à l'électrophorèse la différence d'aspect des pics de gammaglobuline aigus et hauts chez les maladies de Waldenström, arrondis dans les macroglobulines inflammatoires de type splénomégalie africaine.
- de même à l'ultracentrifugation pics de macroglobuline aigus néoplasiques et dômes inflammatoires

et sur des faits cytologiques :

- l'énorme hyperplasie lymphoréticulaire des maladies de Waldenström pouvant envahir tout le tissu réticulo-endothélial, pouvant créer des troubles dans tous les territoires. Cette hyperplasie s'accompagne d'une hypersecrétion de macroglobulines se traduisant par des vacuoles se colorant en rouge par le réactif de Schiff à l'acide périodique ; ces

vacuoles peuvent se libérer et donner des exsudats soit dans les tissus, soit dans les cavités séreuses contenant une grande proportion de gammaglobulines et parfois des macroglobulines.

Par contre, chez les macroglobulinémiques de type inflammatoire il n'existe qu'une prolifération modérée des éléments lymphoplasmocytaires d'aspect réactionnel dans les tissus hématopoïétiques (moëlle, ganglion, foie et rate) et on ne retrouve pas de lacunes P.A.S.+

- enfin, l'existence de formes de passage entre des affections néoplasiques (leucémie lymphoïde, myélome et réticuloses malignes) ; myélome avec la macroglobulinémie
Maladie de Waldenström avec hyperplasmocytose médullaire, leucémie lymphoïde avec macroglobulinémie, réticulose avec macroglobulinémie, etc..

Pour la théorie qui considère la macroglobulinémie comme un phénomène réactionnel à une agression, les auteurs se basent sur les faits suivants : la macroglobuline s'accompagne toujours d'hypergammaglobuline. METAIS a montré qu'en ajoutant du sérum normal à un sérum macroglobulinémique, la macroglobuline disparaît : le sérum normal contiendrait un facteur dépolymérisant la macroglobuline. Au point de vue immuno-électrophorétique, on retrouve chez les malades de type inflammatoire ou néoplasique les mêmes caractéristiques antigéniques.

Sur le plan clinique, ce sont surtout les affections comportant une atteinte du système réticulo-endothélial qui présentent souvent une hypergammaglobulinémie, chez lesquelles on trouve des macroglobulinémies : trypanosomiasis toxoplasmose, syphilis congénitale, tuberculose, maladie de NICOLAS FAVRE, hépatite virale, hétéro-splénomégalie africaine, maladie du collagène, cirrhose, etc.. On a vu la régression de certaines macroglobulinémies sous l'influence du traitement (trypanosomiasis, certaines macroglobulinémies africaines, etc...). Ces maladies s'accompagnent toujours d'une hyperplasie du système réticulo-endothélial qui prend des proportions énormes dans les maladies de Waldenström, mais qui ne s'accompagne pas de signes de malignité cellulaire. La maladie de Waldenström serait une maladie auto-entretenu. La macroglobuline se comporterait comme un antigène vis-à-vis de ses propres tissus comme dans les maladies du collagène.

En conséquence, la maladie de Waldenström serait au début une réaction du tissu réticulo-endothélial à un agent irritatif passé inaperçu. Cette réaction provoquerait une augmentation des gammaglobulines qui par suite d'un dérèglement hormonal ou nerveux ou de l'insuffisance d'un facteur enzymatique dépolymérisant, se polymériserait en macroglobuline. Cette macroglobuline se comportant comme un facteur antigénique vis-à-vis de ses propres tissus augmenterait la prolifération lympho-réticulaire qui prendrait ainsi une allure néoplasique irréversible.

Ce n'est qu'une hypothèse dont les arguments sont peu nombreux : on ne connaît pas de malades dont la macroglobulinémie de type inflammatoire soit devenue de type néoplasique ; il faut encore individualiser ce facteur dépolymérisant du sérum normal. Enfin, il reste à savoir pourquoi, dans les maladies du système réticulo-endothéliale, on observe une infime proportion de macroglobulinémies alors que dans la grande majorité de ces affections, il existe une forte hypergammaglobulinémie.

CONCLUSION

Nous avons décrit dans cette étude neuf cas de macroglobulinémie européenne et rapporté vingt cas africains étudiés par le Professeur VARGUES. Six de ces cas sont semblables à ceux décrits par Waldenström en 1944 qui les rapprochait du myélome et en faisait une affection de malignité à longue échéance.

Mais, depuis de nombreuses observations de macroglobulines accompagnant des maladies du système réticulo-endothélial ont été décrites et nous en rapportons trois cas européens et vingt cas africains dont certains, cependant, peuvent se rapprocher du type de Waldenström.

Nous comparons les éléments cliniques, biologiques et histologiques des uns et des autres et leur évolution. Nous opposons les symptômes graves et évoluant par poussées de la macroglobuline de Waldenström (anémie, hémorragies, infections, poussées d'intumescence ganglionnaire et hépatosplénique et autres symptômes moins spécifiques, nerveux, rénaux, oculaires, etc...) à l'état stationnaire, régressif ou évolutif de l'autre forme de macroglobulinémie qui est liée surtout à la maladie concomitante ou causale.

On peut donc penser que les deux aspects néoplasiques et inflammatoires de la macroglobulinémie ont au départ la même origine, mais une évolution progressive et irréversible pour les uns, stationnaire ou réversible pour les autres, pouvant aussi se transformer et prendre une allure néoplasique.

BIBLIOGRAPHIE

ACHENBACH W., KANZOV U.-

Zur hämorrhagischen Diathex bei der makroglobulinämie Waldenström.

V^o congrès Europ. Soc. Hemat. 1956, 28, 291

ARON E., VARGUES R.-

Étude clinique et biologique d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström

Presse Médicale 1959, 67, 1775

Les macroglobulinémies. Etude sur 30 cas confirmés par ultracentrifugation

Presse Médicale 1962, 70, 1071

BERNARD J., SELIGNAN M.-

Myelomes et dysglobulinemies

Revue du praticien 1959, 9, 17

BERGOT J., CHARMOT G., DEPOUX R., ORIO J., RAVISSE P.,

REYNAUD R., VARGUES R.-

Recherches cliniques sur les gammaeuglobulines

Description de 20 cas d'hypergamma globulinémies avec 5 cas de macroglobulinémie.

Sem. des Hôp. (Path et biol.) 1958, 34, 1883

BISERTE G., BURTIN P., MONTREUIL J., HOLLEMAN J., DAUTREVAUX M.

Étude biologique d'un cas de macroglobulinémie au
cours d'un syndrome de Waldenström - Lille

LILLE Médical 1958, 3, 37

BOERMA F.W., et Collaborateurs.-

A serologic investigation of waldenström macroglobuli-
nemia by means of the agar diffusion method.

J. Lab. Clin. Med. 1957, 49, 358

BOTHIER F., MOREL P., CREYSSEL R., REVOL L., CROIZAT P.-

Considérations cliniques et cytologiques à propos de
20 observations de macroglobulinémie

Sang 1960, 31, n° 5, 405

BOUSSER J., BOIVIN P.-

Macroglobulinémie de Waldenström

A propos de 2 nouvelles observations

Revue d'Hémat. 1957, 12, 100

BRAUNSTEINER H., OSWALD E., PAKESCH F., REIMER E.-

Lymphoreticulosen mit Makro globulinurie -

Wien Z inn. Med. 1956, 37, 349

BURTIN P.-

Les macroglobulinémies

A propos d'un cas de maladie de Waldenström.

Revue Med. Chir. Mal. Foie 1957, 32, 11

CATTAN R., VELIN P., BONNET J.L., HIVET M.-

Macroglobulinémie de Waldenström et ulcère gastrique

Presse Med. 1959, 67, 1068

CHARMOT G., REYNAUD R.-

Macroglobulinémie et splénomégalie

Rev. Med. de TOURS 1960, 1, 607

CHATAGNON C., St P.-

Syndrôme de Waldenström

Importance étiologique de l'insuffisance hépatique
et du facteur génétique

Ann. Biol. Clin. 1957, 15, 732

CREYSSEL R., MOREL P., FAYOLLE J., CARRAZ M., COULON P.-

Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de
Waldenström.

A propos de 8 observations

Path. Biol. 1957, 5, 2060.

DI GUGLIELMO R.-

Clinical and biochemical aspects of macroglobulinemia

VII^e Congrès Europ. d'Hémat. Londres 1959

DREYFUS B., NENNA A., SEMARQ P.R., FRANCOIS P.-

Etude cytologique de la maladie de Waldenström

Sang 1960 - 31 n° 5 - 387

DUTCHER T.F., FAHEY J.L.-

Histopathologie de la maladie de Waldenström

J. Nat. Cancer Inst. 1959, 22, 887

ENDZT L.J.-

Sur l'origine d'une polyneuropathie dans un cas de ma-
ladie de Waldenström

Pross. Med. 1960, 68 n° 56, 2181

GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P.-

Forme névritique de la maladie de Waldenström

Bull. Soc. Med. Hop. PARIS 1958, 74, 526

HAMPTON J.W.-

Macroglobulinemia de Waldenström

Etude clinique et pathologique d'un cas ressemblant
à un myélome multiple

New. Engl. J. Med. 1958, 258, 1293

HANLON D.G., BAYRD E.D., KEARNS T.P.-

Macroglobulinemia

Report of four cases

J.C.M.A. 1958, 167, 1817

HARTMANN L., BOIVIN P., FAUVERT R.-

Macroglobulines et macroglobulinémies

Exp. Annuels Bioch. Med. 1957, 19, 13

HARTMANN L., FILITTI - WURMSER S., LELIEVRE - ARDAILLON N.,

BOIVIN P.-

Etude biologique des macroglobulines sériques

Sang 1960, 31, n° 6

HASSIG & Collab.-

Makroglobulinämie Waldenström

B. Schwabe, Basel, 1958, 183

IMHOF J.W., VERLOOP M.C., BARRS H.-

Clinical and hematological investigation in four
cases of Waldenström macroglobulinemia

Acta Med. Scand. 1959, 163, 349

JAHNKE K., KANZOW V., SCHOLTANN.-

Zur diagnose und differential diagnose der makroglobulinie Waldenström

Herztl - Wechr - 1956, 11, 25

JUSTIN BESANCON L., PEQUIGNOTH, GIRAUD GUY H., BARILLON A.-

La macroglobulinémie primitive et les épanchements séreux des hémopathies

Sém. Hôp. PARIS 1958, 35, 159

KAPPELER R., RIVA G., KREBS A.-

Kinick der makroglobulinämie Waldenström

Un vol. Béné Schwabe und Co. Ed. Basel Stuttgart 1958

LAYANI F., ASCHKENASYA, BENGUI A.-

Macroglobulinemie avec lésions du squelette

Press. Med. 1955, 3, 44

MALLERME J., HARTMANN L., BOIVIN P., ORCELL., FAUVERT R.-

La macroglobulinemie de Waldenström.

Path. Biol. 1957, 5, 1519

MANDEMA E.-

De macroglobulinemix Waldenström

Ned T Genesek - 1954 - 98, 2109

MARTIN N.H., CLOSE H.G.-

La macroglobulinémie

Lancet Londres 1957; 273, 8

MATTERN P., MASSEYEF R., MICHEL R., PERETTI P.-

Le bêta 2 M globuline dans la trypanosomiase humaine

Ann. Institut Pasteur 1961, 101, 393

MICHON P., STREIFF F.-

Macroglobulinémie de Waldenström

Masson et Cie 1960

MICHON P., RAUBER G., LARCAN A., ST EIFF F.-

Le rein de la macroglobulinémie de Waldenström

Presse Med. 1959, 67, 1267

OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D.-

Myélomes, macroglobuliémies et dysglobulinémies
voisines

Masson et Cie, Edit. PARIS 1961

SANDOR G., VARGUES R., COLAS BELCOUR J., SLIZEWICZ P.-

Deux formes de macroglobulinémie distinctes sur le
plan humoral.

Bull. Med. 1958, 122, 289

SANDOR G.-

Les macroglobulinémies

Revue Med. du TOURS 1962, 3 n° 22 - 109

VARGUES R.-

Problèmes étiologiques posés par la maladie de
Waldenström.

Path. Biol. 1960, 8, 547

WALDENSTROM J.-

Incipient myelomatosis or "Essential" hyperglobuli-
nemia with fibrinogenopenia. A new syndrome ?

Acta med. Acta 1944 - 117 - 216

On Terms "essential hyperglobulinemia" and "premyelo-
ma" Acta Med. Scand 1946 - 124 - 148

- Macroglobulinemie Acta Haemat. Bâle - 1958 - 20 - 33

WASSERMAN L.R., GELIN G., LEE S., WEISSMANG., GEISBERG S.

ZAR F.G.-

Aspects cliniques et morphologiques de la macroglobulinémie

Sang 1959, 29 - 633

WESTENDORF P., BOERMA F., MANDEMA E.-

A serologic investigations of Waldenström's macroglobulinemia by means of agar diffusion method

J. Lab. Clin. Med. 1957, 49 - 358

WURHMANN F.-

Macroglobulinemia with vocal cord carcinoma

Helv Med. Acta 1957 - 24 - 26 B

ZLOTNICK A.-

Macroglobulinemia of Waldenström.

Ann. J. Med. 1958, 24, 461

ZOLLINGER H.U.

Die pathologische anatomie der makroglobulinemie
Waldenström

Helv. Med. Acta 1956, 25 - 153

- Vu

LE DOYEN

- Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

- Vu

LE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Agrégé LEMAITRE

